

Best Available Copy

System for electrophoretic delivery of therapeutic substance to internal bodily tissues, includes electrode with insulation, biocompatible matrix and second electrode

Publication number: DE10032000

Publication date: 2001-01-25

Inventor: DONOVAN MAURA G (US); ELDE NELS (US); PADUA RODOLFO (US); SOYKAN ORHAN (US)

Applicant: MEDTRONIC INC (US)

Classification:

- International: **A61N1/05; A61N1/30; A61N1/05; A61N1/30; (IPC1-7):**
A61M29/00; A61L27/14; A61M31/00

- European: A61N1/05N2D; A61N1/05P; A61N1/30B4

Application number: DE20001032000 20000630

Priority number(s): US19990346084 19990701

Report a data error here

Abstract of DE10032000

An implantable delivery structure, comprising a first electrode with insulating layer, a biocompatible matrix overlying the insulating layer and a second electrode, is new. An Independent claim is also included for making a medicinal electrical lead.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

SPARE



⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 100 32 000 A 1**

⑤ Int. Cl. 7:
A 61 M 29/00
A 61 M 31/00
A 61 L 27/14

⑲ Aktenzeichen: 100 32 000.7
⑳ Anmeldetag: 30. 8. 2000
㉑ Offenlegungstag: 25. 1. 2001

DE 100 32 000 A 1

⑮ Unionspriorität:
346084 01. 07. 1999 US
⑰ Anmelder:
Medtronic, Inc., Minneapolis, Minn., US
⑱ Vertreter:
Stenger, Watzke & Ring Patentanwälte, 40547
Düsseldorf

㉒ Erfinder:
Donovan, Maura G., St. Paul, Minn., US; Elde, Nels,
Chicago, Ill., US; Padua, Rodolfo, Richfield, Minn.,
US; Soykan, Orhan, Houghton, Mich., US

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Medizinisches Gerät und Verfahren zur elektrophoretischen in situ Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffs

⑤⑦ Es wird ein System zur elektrophoretischen Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes an ein Körper-Innen- gewebe aus einer implantierbaren Medikamenten-Abgabe- struktur angegeben. Das System liegt dabei in Gestalt ei- ner ersten Elektrode, optional einer zumindest einen Ab- schnitt der ersten Elektrode überlagernden, isolierenden Schicht, einer zumindest einen Abschnitt der isolierenden Schicht überlagernden, mit Gewebe in Berührung stehenden, biokompatiblen Matrix und einer zweiten Elektrode vor. Der therapeutische Wirkstoff wird in die biokompati- ble Matrix eingebracht und dann an ein im KörperInnen gelegenes Gewebe durch Anlegen einer elektrischen Spannung zwischen den Elektroden zum Bewirken einer Elektroelution des therapeutischen Wirkstoffes abgege- ben.

DE 100 32 000 A 1

Beschreibung

Bereich der Erfindung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft die elektrophoretische in situ Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffs an körperlinneres Gewebe.

Hintergrund der Erfindung

- 10 Von viele therapeutischen Wirkstoffen weiß man, daß sie wirksam bei der Behandlung von krankem oder beschädigten Gewebe sind. Diese Wirkstoffe haben jedoch oftmals auch schädliche Nebenwirkungen, wenn sie einem Organismus systematisch in zur Behandlung des zu behandelnden Gewebes angemessenen Dosen zugeführt werden.
- Es wurden Versuche unternommen, das erkrankte Gewebe selektiv und gezielt zu behandeln, indem therapeutische Wirkstoffe verwendet wurden, die chemisch so entwickelt und dargestellt wurden, daß sie selektiv nur das Zielgewebe, wie z. B. Tumorzellen, beeinflussen (sog. "silver bullets"). Diese Stoffe wirken typischerweise jedoch nur teilweise selektiv für das erkrankte Gewebe und haben oftmals schädigenden Einfluß auf gesunde Zellen.
- 15 Erkranktes Gewebe kann auch durch direktes Injizieren des therapeutischen Wirkstoffs in das erkrankte Gewebe selektiv behandelt werden. Das erkrankte Gewebe muß jedoch nicht immer einfach zugänglich sein, und die Wirksamkeit des therapeutischen Wirkstoffs kann von einem Übergang des therapeutischen Wirkstoffs durch Zellmembranen der Zellen abhängen, was durch eine einfache Injektion nicht erreicht wird. Darüber hinaus ist es wahrscheinlich, daß in das erkrankte Gewebe injizierte therapeutische Wirkstoffe in den Blutkreislauf gelangen und von dem Zielgewebe weg transportiert werden, bevor sie einen signifikanten therapeutischen Effekt auf des Gewebe, in welches sie injiziert wurden, ausüben.
- 20 Implantierbare medizinische Geräte, wie bspw. Spreizer (stents), Katheter sowie medizinische Leitungen, wurden ebenfalls zur zielgerichteten Medikamentenabgabe an schadhafte oder erkranktes Innengewebe angewendet. Intravasculäre Spreizer werden allgemein dauerhaft in Coronar- oder Periphargefäße implantiert. Ausgestaltungen solcher Spreizer beinhalten die der US-Patente 4,733,655 (Palmaz), 4,800,882 (Gianturco) bzw. 4,886,062 (Wiktor). Derartige Ausgestaltungen beinhalten sowohl Metall- als auch Polymer-Spreizer, sowie selbst ausdehnende und über einen Ballon ausdehnende Spreizer. Spreizer wurden verwendet, um ein Medikament (z. B. Wirkstoffe gegen Thrombozyten, Antikoagulantien, antimikrobielle Wirkstoffe, antimetabolische Wirkstoffe) am Ort des Kontaktes mit dem Gefäßsystem abzugeben, wie es bspw. in dem US-Patent 5,102,417 (Palmaz) und den internationalen Patentanmeldungen WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) und WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center) offenbart ist. Antikoagulantien, wie bspw. Heparin und thrombolytische Wirkstoffe wurden ebenfalls in einen Spreizer eingebunden, wie bspw. in den US-Patenten 5,419,760 (Narciso, Jr.) und 5,429,634 (Narciso, Jr.) offenbart ist. Die US-Patente 4,506,680 (Stokes) und 4,577,642 (Stokes) beschreiben implantierbare medizinische Leitungen, die eine ein Steroid freisetzende, poröse Schrittmacher-Elektrode aufweisen. Innerhalb der Elektrode befindet sich ein Polymer-Stopfen (bspw. aus einem Silikon-Gummi), der mit einem freisetzbaren Steroid imprägniert ist. Das Freisetzen des Medikaments geschieht durch passive Diffusion und ist nicht elektrisch gesteuert.
- 25 Viren sind als therapeutische Wirkstoffe nützliche Transportmittel für die Übertragung von Genen. Eine Vielzahl genetisch veränderter Viren sind im Stand der Technik bekannt. So existieren bspw. eine Vielzahl von RNS- und DNS-basierenden Viren, die zum Übertragen von Genen nützlich sind. Adenoviren sind besonders nützlich als Gen-Übertragungs-Transportmittel. Die Virenteilchen sind vergleichsweise stabil, und das Genom des Adenovirus erfährt keine Umordnung bei einer hohen Rate. Spreizer wurden ebenfalls verwendet, um für eine Gen-Abgabe Viren zu der Wand eines Hohlraumes abzugeben, wie es in dem US-Patent 5,833,651 (Donovan et al.) beschrieben ist. Katheter wurden verwendet, um DNS, Viren und Liposomen zu der Gefäßwand zu bringen. Chang et al. (Science 267: 518-522, 1995) offenbaren die Verwendung eines Katheters zum Abgeben eines adenoviralen Vektors, der das Retinoblastoma-Gen-Produkt verschlüsselt, an die Wand eines verletzten Gefäßes. Die internationale Patentanmeldung WO 95/25807 von Nabel et al. und Ohno et al. (Science 265: 781-784, 1994) offenbaren die Abgabe eines adenoviralen Vektors an Blutgefäß-Zellen unter Verwendung eines Angioplastie-Ballon-Katheters.
- 30 Diese Geräte haben alle dahingehend einen Nachteil, daß die Menge, die Rate und die zeitliche Abstimmung der Abgabe des therapeutischen Wirkstoffes nicht effizient gesteuert werden kann. Die Dauer der Aussetzung des Zielgewebes gegenüber Gen-Transfer-Reagentien ist eine besonders wichtige Variable bezüglich der Effizienz der Gen-Abgabe. Die Zielgewebe können für eine effektive Übertragung von Nukleinsäure eine andauernde Aussetzung gegenüber den Gen-Transfer-Reagentien erfordern. Zudem leiden die meisten viralen Vektoren unter der Immunreaktion, die auf die Injektion folgt.
- 35 Transdermale Verfahren zum selektiven Verabreichen eines therapeutischen Wirkstoffes an ein erkranktes Gewebe, die Elektroporation und Iontophorese verwenden, sind ebenfalls bekannt. Bei der Elektroporation werden Pulse von hoher elektrischer Spannung über ein Gewebe angelegt, um die Permeabilität der Zellmembranen zu erhöhen, wodurch ein Transport bzw. eine Migration therapeutischer Wirkstoffe durch das Gewebe oder durch die Zellmembranen hindurch in die Zellen ermöglicht wird. Dieses Verfahren kann ex vivo oder in vivo angewandt werden. Bei in vivo Anwendungen können zwei Elektroden von außen auf die Hautoberfläche eines Organismus aufgesetzt werden, und eine elektrische Spannung wird angelegt, welche das zwischen den Elektroden liegende Gewebe einem elektrischen Feld aussetzt. Das Gewebe wird elektroporiert und ermöglicht einen Übergang eines therapeutischen Wirkstoffes, der an der Oberfläche aufgebracht worden ist. Alternativ kann eine Elektrode von außen angeordnet werden, und eine oder mehrere innenliegende Elektroden können im Innern platziert werden.
- 40 Transdermale Medikamenten-Abgabesysteme weisen mehrere Nachteile auf. Eine Abgabe durch die Haut ist uneffizient, da ein Teil des therapeutischen Wirkstoffes durch gesundes Gewebe absorbiert werden kann, bevor er den erkrankten oder beschädigten Bereich erreicht. Zudem kann ein Teil des therapeutischen Wirkstoffes von Dermal-Kapillaren

aufgenommen und über den erkrankten oder beschädigten Bereich hinaus transportiert werden. Folglich sind transdermale Medikamenten-Abgabesysteme nicht immer für die ortsgenaue Behandlung von innerem Körpergewebe geeignet, insbesondere, wenn der erforderliche therapeutische Wirkstoff toxisch oder über die Maßen teuer ist.

Kürzlich beschrieb das US-Patent 5,286,254 von Shapland et al. eine auf einem Katheter basierende Medikamenten-Abgabevorrichtung. Der therapeutische Wirkstoff ist entweder in Lösung innerhalb einer Ballon-Struktur in einem Medikamenten-Reservoir enthalten, oder er ist innerhalb eines Hydrogels enthalten, das auf die Innen- oder Außenfläche des Ballons aufgetragen ist. Der Transport des Medikaments über die permeable Ballonmembran (oder die Auslösung und die Freigabe eines in einer externen Hydrogel-Beschichtung enthaltenen Medikaments) wird durch die Verwendung von Druck, Iontophorese, Sonophorese oder einer Fluid-Verstärkungs-Zusammensetzung, wie bspw. DMSO, unterstützt. Bei der Iontophorese wird ein elektrisches Potential oder ein elektrischer Strom über eine semipermeable Barriere angelegt, um in einer Lösung befindliche, ionische Stoffe über die Barriere zu treiben, bzw. um nicht-ionische, in einer Lösung befindliche Medikamente durch Verwendung einer Ionen enthaltenden Lösung über die Barriere zu ziehen. Iontophorese vereinfacht einerseits den Transport des Medikaments über die selektiv permeable Membran und verbessert andererseits das Eindringen in das Gewebe auf ähnliche Weise wie die Elektroporation. Bei den in dem US-Patent 5,286,254 angegebenen Ausführungsformen wird eine Elektrode innerhalb des Katheters, die andere an einer entfernten Stelle auf der Haut des Patienten angeordnet. Das US-Patent 5,807,306 (Shapland et al.) offenbart ein ähnliches auf einem Katheter basierendes Medikamenten-Abgabegerät, bei welchem der therapeutische Wirkstoff innerhalb einer im Innern des Katheterkörpers platzierten Polymer-Matrix gehalten wird.

Das US-Patent 5,810,763 (Feiring) beschreibt ein iontophoretisches, auf einem Katheter basierendes Medikamenten-Abgabesystem zur radialen Abgabe eines Medikaments an innenliegendes Gewebe. Eine Elektrode wird innerhalb des Katheters angeordnet und eine Vielzahl außenliegender, kreisförmig um das Katheter verteilter Elektroden werden auf der Haut des Patienten platziert. Wenn es angrenzend an das Herz verwendet wird, kann das elektrische Feld während der systolischen Phase des Herzschlages pulsartig ein- und während der diastolischen Phase ausgeschaltet werden, um das Risiko, Herzrhythmusstörungen auszulösen, zu reduzieren.

Allgemein haben Geräte und Verfahren, die eine innerhalb des Körpers des Patienten angeordnete Elektrode und eine oder mehrere außenliegende Elektroden verwenden, eine Reihe von Nachteilen. Insbesondere erfordern Geräte, die außenliegende Elektroden verwenden höhere Spannungswerte, um den hohen Hautwiderstand des Patienten zu überwinden. Dieser höhere Spannungswert kann in einigen Fällen das Risiko erhöhen, Herzrhythmusstörungen sowie andere unerwünschte Nebenwirkungen, wie z. B. Muskelanregungen, auszulösen, und führt zudem zu einer verkürzten Lebensdauer der Batterien. Darüber hinaus können die zum Überwinden des hohen Hautwiderstandes erforderlichen höheren Spannungswerte die Haut des Patienten nachteilig beeinflussen, wenn die Stromdichten unterhalb der Aufsatz-Elektrode einen tolerierbaren Wert überschreiten. Zudem kann der hohe Widerstand und die hohe Kapazität der Haut die Integrität von zur Durchführung der iontophoretischen Medikamenten-Abgabe eingesetzten Wellenformen nachteilig beeinflussen. Dieses Ergebnis trifft insbesondere zu, wenn Wellenformen hoher Frequenzen verwendet werden. Versuche, den Widerstand und die Kapazität der Haut zu überwinden, wie z. B. ein weiteres Anheben der Spannung, können ein noch höheres Risiko, Herzrhythmusstörungen auszulösen, hervorrufen.

Auch sind implantierbare medizinische Geräte bekannt, die eine Vielzahl von innerhalb des Körpers eines Patienten angeordneten Innen-Elektroden aufweisen. Beispiele solcher Geräte umfassen in Schrittmacher-Vorrichtungen und in transvenalen Leitungen für implantierbare Defibrillatoren verwendeten Elektroden. Diese Geräte werden vorrangig vorgesehen, um die mit dem Herzen verbundenen elektrischen Aktivitäten zu steuern. Das US-Patent 5,865,787 (Shapland et al.) beschreibt ein iontophoretisches, auf einem Katheter basierendes Medikamenten-Abgabesystem, das zugleich das Herz des Patienten mit Schrittmacherpulsen versorgt, um das Risiko von Herzrhythmusstörungen zu verringern. Beide Elektroden können innenliegend angeordnet sein: eine Elektrode innerhalb der Ballon-Kammer und die andere Elektrode entlang des Katheter-Körpers. Das US-Patent 5,087,234 (Avitall) und der zugehörige Artikel von Avitall et al. mit dem Titel "Iontophoretic Transmyocardial Therapeutic agent Delivery", Circulation, Seiten 1582-1593, Vol. 85 (1992) beschreiben die Abgabe von gegen Rhythmusstörungen wirkenden Wirkstoffen aus einem implantierbaren Reservoir unter Verwendung von Iontophorese, wobei ein Strom zusammenfallend mit dem intrinsischen Herzschlag, wie er passiv wahrgenommen wird, gepulst wird. Die meisten dieser Geräte ermöglichen den Durchgang eines direkten Stroms durch Körpergewebe, was unerwünschte Nebenwirkungen haben kann.

Geräte und Verfahren zum elektrisch gesteuerten Abgeben eines therapeutischen Wirkstoffes an einen Patienten unter Verwendung von Elektroporation und/oder Iontophorese und zur nicht-elektrischen Abgabe von DNS an eine im Innern des Körpers eines Patienten gelegene Stelle sind im Stand der Technik bekannt; wobei einige Beispiele davon in den in der untenstehenden Tabelle 1 aufgelisteten Dokumente gefunden werden können:

TABELLE 1

US-Patente und Patentanmeldungen		
5	USSN 09/063,227	eingereicht am 20.April 1998
	USSN 09/144,420	eingereicht am 31.August 1998
10	5,087,243	Avitall
	5,236,413	Feiring
	5,286,254	Shapland et al.
15	5,499,971	Shapland et al.
	5,634,899	Shapland et al.
20	5,807,306	Shapland et al.
	5,810,763	Feiring
	5,833,651	Donovan et al.
25	5,865,787	Shapland et al.
Ausländische Schriften		
30	WO 95/25807	Nabel et al.
Andere Dokumente		
35	Avitall et al., <i>Circulation</i> , 85:1582-1593 (1992)	
	Chang et al., <i>Science</i> , 267:518-522 (1995)	
40	Hildebrand, Keith Robert, "Norepinephrine and Alpha2-adrenoceptors modulate active ion transport in porcine small intestine", PhD. Thesis, University of Minnesota (March 1993)	
45	Ohno et al., <i>Science</i> , 265:781-784 (1994)	

Alle in Tabelle 1 aufgeführten und anderswo in dieser Patentanmeldung zitierten Dokumente sind hiermit durch Verweis in ihrer jeweiligen Gesamtheit hierin eingebunden. Wie ein Fachmann ohne weiteres nach dem Lesen der Zusammenfassung der Erfindung, der ausführlichen Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele und der unten aufgeführten Ansprüche erkennen wird, können viele aus dem Stand der Technik bekannte Geräte und Verfahren, inklusive der in Tabelle 1 und anderswo in dieser Schrift aufgeführten, ohne auf diese jedoch beschränkt zu sein, in vorteilhafter Weise unter Anwendung der Lehre der vorliegenden Erfindung abgewandelt werden.

Wie somit ohne weiteres offensichtlich ist, besteht im Stand der Technik ein Bedarf nach einem Verfahren und einer Vorrichtung zur kontrollierten, aktiven Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes an ein innenliegendes Körpergewebe, welches verglichen mit derzeit verfügbaren Verfahren sicherer, einfacher, präziser und effizienter ist.

Zusammenfassung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung hat viele Ziele. Das bedeutet, daß verschiedene Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung Lösungen für eines oder mehrere der im Stand der Technik bestehenden Probleme bezüglich der Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes von einem implantierbaren medizinischen Gerät bietet. Diese Probleme schließen Schwierigkeiten beim Steuern der Menge, der Rate und der zeitlichen Abstimmung der Abgabe von therapeutischen Wirkstoffen an die anvisierten, innenliegenden Gewebe, Schwierigkeiten beim Abgeben von therapeutischen Wirkstoffen an Gewebe, die nicht durch Körperdurchgänge erreichbar sind, sowie die unlösbar mit der elektrisch geregelten Verabreichung von Medikamenten direkt an oder nahe bei elektrosensitivem Gewebe, wie bspw. cardiovascularem Gewebe, inklusive Herzwandgewebe und myocardialen Gewebe, einhergehenden Probleme mit ein. Verschiedene Ausführungsformen der Erfindung haben zum Ziel zumindest, eines der vorgenannten Probleme zu lösen.

Im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren zur gezielten Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes an ein Gewebe im

Körperinneren, können verschiedenen Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung einen oder mehrere der folgenden Vorteile bieten: (a) Steuerung der Menge eines abgegebenen therapeutischen Wirkstoffes, (b) Steuerung der Abgaberate eines therapeutischen Wirkstoffes, (c) Steuerung der zeitlichen Abstimmung der Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes, (d) periodische oder episodische Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes, (e) direkte Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes an myocardiales Gewebe, (f) Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes an ein Gewebe, welches nicht unmittelbar über ein Katheter zugänglich ist, (g) Koordination der Medikamenten-Abgabe mit aktivem Herzschrittmachen, (h) schnelles und effizientes Einbringen von therapeutischen Wirkstoffen in das Medikamenten-Abgabegerät, (i) Isolation und Reinigung eines therapeutischen Wirkstoffes zeitgleich mit dem Befüllen des Medikamenten-Abgabegerätes, (j) effektive Abgabe genetischen Materials für Gentherapien, (k) Kompatibilität mit existierenden implantierbaren Geräten, (l) Kombination von effizienter Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes mit anderen Geräte-Therapien und (m) Verwendung hoher elektrischer Spannungen ohne Wechselwirkung mit dem Herzen oder anderer Schädigung des Patienten.

Einige Ausführungsformen des Gerätes der Erfindung weisen eines oder mehrere der folgenden Merkmale auf: (a) eine biokompatible Matrix zur Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes, (b) zwei oder mehr innenliegende Elektroden, (c) elektrische Isolierung einer innenliegenden Elektrode, (d) eine regelbare Energieversorgung und einen elektrischen Schaltkreis zum Steuern der Rate und/oder der zeitlichen Abstimmung der Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes an ein anvisiertes Gewebe, (e) einen in eine biokompatible Matrix eingebrachten therapeutischen Wirkstoff, (f) eine die biokompatible Matrix überdeckende, selektiv permeable Membran und (g) eine regelbare Energieversorgung sowie einen elektrischen Schaltkreis zum Herz-Schrittmachen oder Defibrillieren.

Einige Ausführungsformen des Verfahrens der Erfindung weisen eines oder mehrere der folgenden Merkmale auf: (a) elektrophoretisches Einbringen eines therapeutischen Wirkstoffes in eine biokompatible Matrix eines Gerätes zur gerätegebundenen Medikamenten-Abgabe, (b) elektrophoretische Isolation und/oder Reinigung eines therapeutischen Wirkstoffes, wie bspw. DNS oder RNS, zeitgleich zum Einbringen des therapeutischen Wirkstoffes in eine biokompatible Matrix eines Gerätes zur gerätegebundenen Medikamenten-Abgabe, (c) Anlegen eines elektrischen Feldes zum Treiben eines therapeutischen Wirkstoffes heraus aus einer biokompatiblen Matrix innerhalb einer lokalen Umgebung eines Gewebes, (d) Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes verbunden mit Herzschrittmachen, Defibrillieren oder einer anderen elektrischen Erregung und (e) Abgabe einer Nukleinsäure innerhalb einer lokalen Umgebung eines Gewebes.

Die vorliegende Erfindung richtet sich auf ein System zur elektrisch gesteuerten Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes an ein anvisiertes Gewebe im Körperinneren. Der Begriff "Körper-Innengewebe" bezieht sich im weitesten Sinne auf jegliche Stelle im Innern eines Körpers, inklusive ein Körpergewebe, ein Körperorgan, ein Körperhohlraum oder ein Körperfluid. Das System umfaßt eine implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur, die eine erste Elektrode und eine biokompatible Matrix aufweist, wobei letztere mit einem therapeutischen Wirkstoff beladen ist bzw. beladen werden kann; optional überdeckt eine selektiv permeable Membran die biokompatible Matrix. Der Begriff "biokompatibel" wird hierin verwendet, um ein Material zu bezeichnen, welches keine toxischen oder Verletzungen hervorrufenden Auswirkungen auf biologische Systeme hat. Die biokompatible Matrix kann mit dem therapeutischen Wirkstoff vorbeladen sein, oder sie kann erst kurz vor oder während der Implantation beladen werden. Das System weist zumindest eine zweite Elektrode auf, welche relativ zu der ersten Elektrode so positioniert werden kann, daß eine unter Verwendung einer implantierten oder externen Energieversorgungsquelle angelegte elektrische Spannung den therapeutischen Wirkstoff zum Auslösen aus der biokompatiblen Matrix in das umgebende Gewebe bringt. Die Erfindung schließt Ausführungsformen mit ein, die unabhängig voneinander positionierbare Elektroden aufweisen, ebenso wie solche mit Elektroden, die auf einem gemeinsamen Element vorpositioniert sind. Bei Ausführungsformen mit unabhängig voneinander positionierbaren Elektroden kann die zweite Elektrode entweder im Innern (als implantierbare Elektrode) oder außerhalb (als externe Elektrode) des Körpers des Patienten positioniert werden, im letzteren Fall typischerweise auf der Hautoberfläche. Bei Systemen der Erfindung die einen Schrittmacher, einen Defibrillator oder ein ähnliches Gerät als die Energieversorgungsquelle verwenden, kann das Schrittmacher- oder Defibrillatorgehäuse bzw. eine solchen Ummantelung optional als zweite Elektrode dienen.

Vorzugsweise ist die erste Elektrode elektrisch isoliert, und die zweite Elektrode ist elektrisch nicht isoliert, so daß zwischen der ersten und der zweiten Elektrode kein direkter Strom fließen kann. Elektrische Isolierung kann erreicht werden, indem zumindest ein Abschnitt der ersten Elektrode mit einem elektrisch isolierenden Material umgeben wird. Vorzugsweise wird die erste Elektrode vollständig von dem umgebenden Körpergewebe isoliert. Die biokompatible Matrix wird auf der Außenfläche des elektrisch isolierenden Materials angeordnet, so daß sie nicht in elektrischem Kontakt mit der ersten Elektrode steht, und formt somit die Abgabestruktur. Im Gegensatz zu anderen bekannten elektrisch gesteuerten in vivo Medikamenten-Abgabesystemen, ist die vorliegende Erfindung nicht auf ein auf einem Katheter basierendes System beschränkt und ist somit nicht auf eine Medikamenten-Abgabe innerhalb oder in der Nähe eines Körperhohlraumes, eines Durchganges oder eines hohlen Organs beschränkt.

Die vorliegende Erfindung richtet sich darüber hinaus auf die Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes, insbesondere eines Nukleinsäure-Moleküls, an ein Körper-Innengewebe. Bei der Gentherapie wird dem Patienten ein Gentransfer-Vektor oder ein anderes therapeutische DNS- oder RNS-Molekül verabreicht, was zu einem Transfer genetischen Materials in die Zellen und Gewebe in dem unversehrten Patienten führt. Vielversprechende Gen-Therapien wurden in vielen Fällen durch das Fehlen eines effektiven Mittels zum Abgeben von Nukleinsäure-Molekülen an entfernte Stellen innerhalb des Körpers zurückgeschlagen, und Ergebnisprotokolle von andauernden und/oder kontrollierten, lokalisierten Behandlungen waren schwer zu erzielen. Die vorliegende Erfindung repräsentiert somit einen lang erwarteten Fortschritt auf diesem Gebiet. Nukleinsäure-Moleküle, die gemäß der Erfindung aus einer biokompatiblen Matrix elektrophoretisch abgegeben wurden behalten überraschenderweise die Fähigkeit, durch die Membran menschlicher Zellen zu permeieren, in die DNS des Genoms eingebaut zu werden und in ihnen ein kodiertes Protein zu exprimieren. Diese Nukleinsäure-Moleküle scheinen nicht gespalten, verkürzt oder auf irgendeine Weise beschädigt zu werden.

Die Technologie der Medikamenten-Abgabe der Erfindung kann in nahezu alle implantierbare medizinische Geräte eingebunden werden. Darüber hinaus kann, wenn die Technologie zur Medikamenten-Abgabe in ein implantierbares Ge-

rät mit einer Funktion zusätzlich zur Medikamenten-Abgabe eingebunden wird, das medizinische Gerät der Erfindung in vorteilhafter Weise eine duale oder multiple Funktionalität aufweisen. Bspw. kann ein medizinisches Gerät mit einer ersten und einer zweiten Elektrode zur Medikamenten-Abgabe eine dritte Elektrode, wie z. B. eine Herzschrittmacher- oder Defibrillator-Elektrode aufweisen. Die zweite Elektrode (d. h. die gemeinsame Elektrode) ist dazu geeignet, mit der ersten Elektrode zur Medikamenten-Abgabe ein Elektrodenpaar zu bilden, während sie ebenso mit der dritten Elektrode zur Herzstimulierung ein Elektrodenpaar bilden kann.

Es soll daher verstanden werden, daß verschiedene Ausführungsformen der Erfindung eines oder mehrerer der Ziele, Merkmale und Vorteile der Erfindungen zu eigen haben können.

10

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

Fig. 1 zeigt einen epicardialen Cardiodefibrillator (ICD) und ein Leitungssystem, welches drei unabhängig voneinander positionierbare, nicht isolierte Aufsatz-Elektroden verwendet; eine Querschnittsansicht der Kante des Medikamenten-Abgabestruktur ist ebenfalls gezeigt.

15 Fig. 2 zeigt einen Querschnitt auf die Kante einer Medikamenten-Abgabestruktur, wie sie in Fig. 1 gezeigt ist, mit der Ausnahme, daß die Abgabestruktur eine elektrisch isolierte Elektrode aufweist.

Fig. 3 stellt einen schematischen Querschnitt eines Paares unabhängig voneinander positionierbare Elektroden dar, wobei die Abgabestruktur eine elektrisch isolierte Elektrode enthält.

20 Fig. 4 zeigt ein endocardiales Schrittmachersystem, welches eine Ring-Elektrode und eine elektrisch isolierte Spitzen-Elektrode verwendet, die auf einem gemeinsam verwendeten Element vorpositioniert sind.

Fig. 5 zeigt eine weitere Zwei-Elektroden-Anordnung mit einer elektrisch isolierten Elektrode und einer nicht-isolierten Elektrode, die auf einem gemeinsam verwendeten Element vorpositioniert sind.

Fig. 6 zeigt einen äquivalenten elektrischen Schaltkreis für die in den Fig. 2-5 gezeigten Ausführungsbeispiele der Erfindung.

25 Fig. 7 zeigt gepaarte Elektroden auf einem gemeinsam verwendeten Element in Form eines Spreizers; ein Wechselstrom-Signal wird verwendet, um den Spannungsunterschied in dem Spreizer zu erzeugen; A, Profilansicht; B, Querschnittsansicht.

Fig. 8 zeigt ein Verbindungsmodul und eine hermetisch abgedichtete Ummantelung eines implantierbaren medizinischen Geräts, wie sie mit dem Herzen eines Patienten in Verbindung stehen.

30 Fig. 9 zeigt eine endocardiale Leitung, die eine Medikamenten-Abgabestruktur der Erfindung enthält.

Fig. 10 zeigt ein Blockdiagramm, welches die Bestandteile eines Schrittmachers gemäß der Erfindung veranschaulicht.

Fig. 11 zeigt (A) ein passives Herauslösen und (B) ein Elektro-Herauslösen von DNS auf 1% Agarose.

35 Fig. 12 zeigt die Migration von elektro-herausgelöster DNS auf 1% Agarose; A, λ /Hind III Marker; B, elektro-herausgelöste DNS (100 ng); C, D und E, λ DNS Standard, 63 ng, 125 ng bzw. 250 ng.

Ausführliche Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele

40 Fig. 1 zeigt einen internen Cardiodefibrillator (ICD) 38 und epicardiale Leitungen 32, 34 und 36, die mit Aufsatzelektroden (patch electrodes) 40, 42 und 44 verbunden sind. Die Aufsatzelektroden 40, 42 und 44 können unabhängig voneinander innerhalb des Körpers des Patienten positioniert werden und werden typischerweise an verschiedenen Orten auf dem epicardialen Gewebe des Patienten angeordnet. Die Aufsatzelektrode 44 weist einen Silikon-Leitungskörper 17 auf, der eine erste Elektrode 14 und zweite Elektroden 15, 16 (in Gestalt von Metallwindungen) enthält. Eine biokompatible Matrix 20 überlagert die erste Elektrode 14 und steht mit dieser in direktem Kontakt. In die biokompatible Matrix 20 ist ein therapeutischer Wirkstoff 22 oder eine Kombination therapeutischer Wirkstoffe 22 eingelagert. Die Kombination aus dem Leitungskörper 17, der ersten Elektrode 14, der biokompatiblen Matrix 20 und dem therapeutischen Wirkstoff 22 bildet die Medikamenten-Abgabestruktur 10. Die Abgabestruktur 10 ist zusammen mit den zweiten Elektroden 15, 16, die beispielhaft als positive Elektroden angenommen werden, auf dem Leiterkörper 17 als gemeinsam verwendeten Element angeordnet, um den therapeutischen Wirkstoff 22 an umgebendes Gewebe abzugeben. Die Polarität der ersten Elektrode 14 wird so gewählt, daß sie gleich der Ladung des therapeutischen Wirkstoffs ist. Bei diesem Ausführungsbeispiel ist der therapeutische Wirkstoff 22 eine DNS, welche negativ geladen ist, somit ist die erste Elektrode 14 eine negative Elektrode und die zweiten Elektroden 15, 16 sind positive Elektroden. Es soll verstanden werden, daß die Polaritäten abhängig von den ionischen Eigenschaften des abzugebenden therapeutischen Wirkstoffes umgekehrt werden können. Wenn der therapeutische Wirkstoff ungeladen ist, ist die erste Elektrode 14 vorzugsweise die positive Elektrode.

55 Fig. 2 zeigt einen Querschnitt durch die Kante einer Medikamenten-Abgabestruktur in einem epicardialen ICD und das Leitungssystem, welches im wesentlichen dem in Fig. 1 gezeigten entspricht, mit der Ausnahme, daß die Abgabestruktur 30 eine elektrisch isolierte Elektrode beinhaltet. Die erste Elektrode 14 ist von einer elektrisch isolierenden Schicht 18 umgeben. Die elektrisch isolierende Schicht 18 kann ein Teil des Leitungskörpers 17 sein, wie es dargestellt ist, oder sie kann ein von dem Leitungskörper 17 verschiedenes Teil sein. Mit "umgeben von" ist gemeint, daß die Isolierung kontinuierlich über die Oberfläche der Elektrode verläuft und daß sie frei von Nadel-Löchern (pinholes), Rissen usw. ist. Die biokompatible Matrix 20 in dem in Fig. 2 gezeigten Ausführungsbeispiel überlappt zumindest einen Bereich der elektrisch isolierenden Schicht 18 und steht nicht in direktem physikalischen Kontakt mit der ersten Elektrode 14. Die Kombination aus der ersten Elektrode 14, der elektrisch isolierenden Schicht 18, der biokompatiblen Matrix 20 und dem therapeutischen Wirkstoff 22 bildet die Abgabestruktur 30. Ebenso wie in Fig. 1 ist die Abgabestruktur 30 mit zweiten Elektroden 15, 16 zusammengestellt, die beispielhaft als positive Elektroden angenommen werden, um den therapeutischen Wirkstoff 22 an umgebendes Gewebe abzugeben.

65 Fig. 3 ist eine verallgemeinerte Querschnittsdarstellung von zwei paarweise zusammengestellten, unabhängig voneinander positionierbaren Elektroden. Die Abgabestruktur 50 weist eine erste, von einer elektrisch isolierenden Schicht 18

umgebene Elektrode 14 auf, wobei zumindest ein Abschnitt der elektrisch isolierenden Schicht 18 von einer biokompatiblen, einen therapeutischen Wirkstoff 22 enthaltenden Matrix 20 überdeckt wird. Die Abgabestruktur 50 ist mit einer zweiten Elektrode 16 gepaart, die beispielhaft als eine positive Elektrode dargestellt ist, um den therapeutischen Wirkstoff 22 an ein umgebendes Gewebe abzugeben. Es ist ohne weiteres offensichtlich, daß entweder die Abgabestruktur 50 oder die zugehörige zweite Elektrode 16 oder beide genannten Elemente als ein Bestandteil einer medizinischen Leitung, inklusive einer Epicardial-Leitung oder einer Endocardial-Leitung, eines Pericardial-Pflasters (pericardial patch), eines Katheters, eines Spreizers oder dergleichen ausgebildet sein können. Darüber hinaus ist offensichtlich, daß die in Fig. 3 dargestellte Anordnung der Elektroden eine Vielzahl unabhängig voneinander positionierbarer Elektroden zulassen kann. Bei Anordnungen mit einer Vielzahl von Elektroden wird die Abgabestruktur typischerweise mit einer Polarität aufgeladen, und die übrigen Elektroden werden mit der entgegengesetzten Polarität aufgeladen, wie es unten genauer beschrieben werden wird.

Fig. 4 zeigt einen Herzschrittmacher 60 (als die Energieversorgungsquelle) und eine Endocardial-Leitung 62, wobei eine Ring-Elektrode 64 und eine Spitzen-Elektrode 66, auf einem gemeinsam genutzten Element, der Endocardial-Leitung 62, angeordnet sind, die zusammen eine Medikamenten-Abgabestruktur bilden. Die Spitzen-Elektrode 66 weist eine "gefingerte" Elektrodenspitze auf, die Vertiefungen 26 ausbildet, um die Oberfläche zu vergrößern und ein größeres Speichervolumen für die biokompatible Matrix 20, die den therapeutischen Wirkstoff 22 enthält, zu bilden. Eine elektrisch isolierende Schicht 18, die in dem vergrößerten Querschnitt gezeigt ist, überlagert die Spitzen-Elektrode 66 vollständig, und bietet so eine zwischen der Spitzen-Elektrode 66 und der biokompatiblen Matrix 20 gelegene Zwischenschicht.

Fig. 5 zeigt eine alternative Zwei-Elektroden-Anordnung mit einer elektrisch isolierten Elektrode und einer nicht-isolierten Elektrode, die auf der Oberfläche eines gemeinsam genutzten Elementes vorpositioniert sind, um gemeinsam eine Abgabestruktur 70 zu bilden. Eine erste Elektrode 14 ist von einer elektrisch isolierenden Schicht 18 umgeben, welche wiederum von einer biokompatiblen Matrix 20 überlagert ist. Therapeutische Wirkstoffe 22 sind in der biokompatiblen Matrix 20 eingelagert. Die erste Elektrode 14 und eine zweite Elektrode 16 sind beide auf einer gemeinsam verwendeten Oberfläche angeordnet. Diese Elektroden-Anordnung zeigt Verriegelungszähne, die die positive und die negative Elektrode enthalten und durch den Bereich 24 voneinander getrennt sind, welcher, wenn das Gerät implantiert wird, Körpergewebe oder ein in Kontakt mit Körpergewebe stehendes Körperfluid enthält.

Die erste und die zweite Elektrode sind vorzugsweise aus einem Material gebildet, das biokompatibel ist und einen geringen elektrischen Übergangswiderstand Gewebe-Elektrode ausbildet. Platin ist ein besonders geeignetes Material. Jedoch braucht das Material der ersten Elektrode bei Ausführungsformen, in denen eine isolierte erste Elektrode verwendet wird, nicht biokompatibel zu sein, und es braucht auch nicht einen geringen Gewebe-Elektroden-Widerstand auszubilden, da es mit dem Körpergewebe nicht in Berührung kommt. Bei diesen Ausführungsformen können Standardmaterialien, wie bspw. rostfreier Stahl, verwendet werden, um die erste Elektrode herzustellen.

Die elektrisch isolierende Schicht bewirkt dort, wo sie vorgesehen ist, eine elektrische Isolierung der ersten Elektrode von dem umgebenden Körpergewebe. Vorzugsweise ist die isolierende Schicht dünn, bspw. weniger als etwa 1 mm, noch mehr bevorzugt weniger als etwa 0,2 mm stark, und ist aus einem flexiblen, biostabilen Polymer-Isolator, wie z. B. Polyurethan, Silikon, Gummi, Polyimid und Kombinationen aus diesen Materialien, hergestellt. Silikongummi stellt ein bevorzugtes Isolierungsmaterial dar. Bei einigen Ausführungsbeispielen dient die biokompatible Matrix als Isoliermaterial, wobei in diesen Fällen eine einzige Schicht, die die biokompatible Matrix enthält, zwei Funktionen erfüllt: Sie dient als Isolierschicht und als Vehikel zum Verahren des therapeutischen Wirkstoffes.

Die biokompatible Matrix wird in Form einer Schicht über zumindest einen Abschnitt der äußeren Oberfläche der ersten Elektrode (auf die isolierende Schicht, wenn diese vorhanden ist) aufgetragen und dient sowohl als Reservoir für den therapeutischen Wirkstoff als auch als Mittel zum Steuern der Abgabe des therapeutischen Wirkstoffes. Vorzugsweise ist die biokompatible Matrix eine dünne Schicht, bspw. von einer Stärke von weniger als 10 mm, noch mehr bevorzugt von weniger als 3 mm. Die biokompatible Matrix kann ein Polymer oder ein Nicht-Polymer sein. Die Matrix wird so gewählt, daß ohne Anliegen eines elektrischen Feldes wenig oder nichts des darin eingebetteten therapeutischen Wirkstoffes freigesetzt wird, wohingegen ein Ausdringen ermöglicht wird, wenn ein elektrisches Feld von einer ausgesuchten Stärke angelegt wird. Es wird verstanden werden, daß die Auswahl der Matrix durch die Größe, die Ladung und andere biochemische und physikalische Kenngrößen des abzugebenden therapeutischen Wirkstoffes, die Rate, mit der der therapeutische Wirkstoff abgegeben werden soll, und die Menge des abzugebenden Wirkstoffes beeinflußt werden kann. Geeignete biokompatible Matrizen umfassen synthetische Polymere, die die Form von Hydrogelen oder anderen porösen oder für Medikamente durchlässige Anordnungen oder Morphologien einnehmen, wie z. B. Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon und Polyacrylamid, Polyethylenoxid, Poly(2-Hydroxyethylmethacrylat); natürliche Polymere, wie z. B. Agarose, Zellulose, Kollagen, Gummis und Stärken; synthetische Elastomere, wie bspw. Silikongummi, Polyurethangummi; sowie natürliche Gummis. Die voranstehenden Beispiele sind lediglich als Hinweis gegeben, und die Spanne geeigneter Materialien für die biokompatible Matrix soll nicht als beschränkt auf die oben aufgeführten Materialien aufgefaßt werden.

Optional weist die Medikamenten-Abgabestruktur eine selektiv permeable Membran auf, die der biokompatiblen Matrix überlagert ist. Die Verwendung einer selektiv permeablen Matrix ist dann angebracht, wenn die biokompatible Matrix keine ausreichende Kohäsivstärke aufweist, um in vivo die strukturelle Integrität zu bewahren und/oder wenn sie keine ausreichende Adhäsion zu der darunterliegenden Oberfläche aufweist. Die selektiv permeable Membran kann aus Nylon, Polyester, Polypropylen und dergleichen gefertigt sein. Zudem kann zum physikalischen Unterstützen der biokompatiblen Matrix die selektiv permeable Membran, wenn dies erwünscht ist, so gewählt sein, daß sie einen Größenausschluß-Effekt für die Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes, wie z. B. eines Proteins oder eines Nukleinsäure-Moleküls, bewirkt, so daß sie ein bevorzugtes Herauslösen von Molekülen aus der biokompatiblen Matrix erlaubt, die unterhalb eines bestimmten Molekulargewichts liegen. Bspw. kann eine selektiv permeable Membran, die für iontophoretische Anwendungen nützlich ist, für die vorliegende Erfindung verwendet werden.

Der therapeutische Wirkstoff hat vorzugsweise eine therapeutische oder krankheitsbehandelnde Wirkung auf Zellen,

- mit denen er in Berührung kommt. Der therapeutische Wirkstoff kann geladen oder ungeladen sein. Ein bevorzugter therapeutischer Wirkstoff hat ionischen Charakter und trägt netto eine positive oder negative Netto-Ladung bei dem an der lokalen Abgabestelle im Innern des Körpers herrschenden pH-Wert. Der physiologische pH-Wert beträgt etwa 6,8 bis 7,2, jedoch können lokale Effekte am Ort der Medikamentenabgabe den durch den therapeutischen Wirkstoff erfahrenen lokalen pH-Wert verändern. Im Falle eines geladenen Moleküls kann die Bewegungsrate durch die Matrix gesteuert oder beeinflusst werden durch (a) die Konzentration und den Typ der Matrix (Porengröße); (b) die Konformation des abzugebenden therapeutischen Wirkstoffs; (c) die Stärke des elektrischen Feldes; (d) die Temperatur und den pH-Wert sowie (e) den ionischen Charakter des Gewebes oder Fluids, welches zwischen der Abgabestruktur und der zweiten Elektrode liegt. Darüber hinaus kann der Grad der Polymerisation einer polymeren biokompatiblen Matrix durch den Übergang von Raumtemperatur (etwa 25°C) zur physiologischen Temperatur (etwa 37°C) beeinflusst werden. Wenn der therapeutische Wirkstoff nicht-ionisch ist oder wenn er ionisch, aber unter den Abgabebedingungen ungeladen ist, werden vorzugsweise ein oder mehrere andere, geladene Moleküle an den therapeutischen Wirkstoff angelagert oder kovalent daran gebunden, um die elektrophoretische Bewegung innerhalb und die Abgabe von der biokompatiblen Matrix zu verbessern.
- Beispiele bevorzugter therapeutischer Wirkstoffe, die unter Verwendung des Gerätes der Erfindung abgegeben werden können, beinhalten Biomoleküle, wie bspw. Proteine und Peptide; Nukleinsäuren, wie bspw. DNS oder RNS, inklusive Doppelstrang- und Einfachstrangmoleküle, Oligonukleotide und Polynukleotide; Kohlehydrate sowie Lipide. Große Komplexe, wie bspw. Nanosphären oder Mikrosphären können ebenso abgegeben werden wie auch kleinere Moleküle. Nukleinsäure-Moleküle, die gemäß der vorliegenden Erfindung in vivo abgegeben werden können, schließen Virus-Vektoren und Nicht-Virus-Vektoren aller Arten, wie bspw. Plasmide, Cosmide und dergleichen, mit ein, ohne auf diese beschränkt zu sein. Die Nukleinsäure-Moleküle können von linearer oder zirkularer Topologie sein.
- Therapeutische Nukleinsäuren werden vorzugsweise über ein genetisches Konstrukt, wie bspw. ein Virus oder ein Plasmid, übertragen, obwohl "nackte" Nukleinsäuren ebenfalls übertragen werden können. Im Falle eines Virus kann die mittels des Virus übertragene Nukleinsäure eine dem Virus-Capsid innewohnende und während des Virusaufbaus in eine Zelle eingebaute Nukleinsäure sein, oder die mittels des Virus übertragene Nukleinsäure kann an einen Außenbereich des Virus angebunden sein.
- Es existieren eine Vielzahl von Viren, lebende bzw. inaktivierte, inklusive rekombinanter Viren, die zur Abgabe von Nukleinsäuren an Körper-Innengewebe verwendet werden können. Z. B. können Retroviren unter Verwendung des von Miller et al. (Mol. Cell. Biol. 10: 4239-4242, 1990) offenbarten Systems hergestellt werden. Bei der Anwendung dieses Verfahrens wird die ecotropische Zell-Linie (ecotropic cell line), Psi2, mit einem Konstrukt transfiziert, welches die Expression eines Suizid-Gens, wie bspw. des Thymidin-Kinase-Gens, dirigieren kann. Viren, die von Psi2-Zellen oder von anderen Zellen gewonnen werden, können verwendet werden, um das anvisierte Gewebe zu infizieren (s. Barbee et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 207(1): 89-98, 1995). Das Retrovirus kann genetisch verändert werden, um irgendeines aus einer Vielzahl von Genen zu übertragen, beinhaltend bspw. das Thymidin-Kinase-Gen des Herpes Simplex Virus (HSVtk-Gen). Bei einem Ausführungsbeispiel, bei dem das Thymidin-Kinase-Suizid-Gen verwendet wird, wird Ganciclovir (Syntex, Palo Alto, Kalifornien) alle 12 Stunden in einer Dosis von etwa 5 mg/kg iv alle zwölf Stunden jeweils für eine Stunde über einen Zeitraum von zwei Wochen an Versuchstiere verabreicht, wie von Bailie et al. berichtet wird (Lab. Anim. Sci. 36(4): 431-433, 1986). Herpes-Viren wurden auch als Gen-Vektoren verwendet (s. bspw. Weir et al., Human Gene Therapy 7: 1331-1338, 1996).
- Adenoviren wurden verwendet, um Gene zu entlang von Gefäßwänden liegenden Zellen zu verbringen, und Nabel et al. haben einen Adenovirus-Vektor verwendet, um das HSVtk-Gen abzugeben (Internationale Patentanmeldung WO 95/25807 von Nabel et al.). Bei diesen Experimenten wurde ein replikationsunfähiger, rekombinanter Adenovirus-Vektor, AD. HSV-tk, erzeugt, indem der E3-Bereich des Adenovirus-Typ 5-Genoms entfernt und an dieses Ende die HSV-tk-Expressionskassette (HSV-tk expression cassette) des Plasmids pAD-HSV-tk angefügt wurde. Die Expressionskassette enthielt das HSV-tk-Gen, den Polyoma-Virus-Verstärker (polyoma virus enhancer) sowie die umgekehrte Schlußwiederholung des Adenovirus (adenovirus inverted terminal repeat, ITR), Encapsidations-Signal und B1a Verstärker-Bereich (B1a enhancer region). Adenovirus-Partikel wurden verwendet, um das Konstrukt in die porcinen Femoralarterien (porcine femoral arteries) einzugeben (Ohno et al., Science 265: 781-784, 1994).
- Eine Vielzahl von Adenovirus-Vektoren, die zum Einschleusen eines Gens in Zellen des Körper-Innengewebes geeignet sind, sind zudem in der internationalen Patentanmeldung WO 94/27612 von French et al., der internationalen Patentanmeldung WO 95/10623 von Finkel et al., der internationalen Patentanmeldung WO 96/01902 von Bohme et al., von Landau et al. (Am. Heart Journal 129: 1051-1057, 1995) und von Steg et al. (Circulation 90: 1648-1656, 1994) offenbart. Das Adenovirus würde in einer Vielzahl von Experimenten verwendet, um Nukleinsäuren zu übertragen, die dazu geeignet sind, Protein in einer Zelle zu steuern und zu exprimieren. Diese beinhalten Human p21 (J. Clin. Invest. 96(5): 2260-2268, 1995), das Retinoblastoma-Gen (Science 267: 518-22, 1995), Cytosin-Deaminase (Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 91 (22): 10732-10736, 1994), Anti-Wahrnehmungs-Oligonukleotide (antisense oligonucleotides) (internationale Patentanmeldung 9605321), c-myc (Gene Therapy 2: 675, 1995), Superoxid-Dismutase, Gewebe-Plasminogen-Aktiva-tor, Interleukin-10 (Transplantation 59(6): 809-816, 1995), Antiwahrnehmungs-CDC2 (Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 92(10): 4502-4506, 1995) und lösliches VCAM, ohne auf diese beschränkt zu sein.
- Andere Viren können verwendet werden, um Nukleinsäure an Körper-Innengewebszellen abzugeben. Das Hemagglutinating Virus of Japan (HVJ) oder Sendai-Virus) wurde zur Genübertragung verwendet. Bei diesem Verfahren wird fremde DNS mit Liposomen, einem Kern-Protein und der Proteinhülle des HVJ zu einem Komplex verbunden. Es ist bekannt, daß kationische Liposome eine Virusinfektion mit rekombinanten Viren unterstützen können (s. bspw. Dalesandro, J. et al., J. Thoracic and Cardiovascular Surgery 111 (2): 416-422, 1996). Es wurde gezeigt, daß Komplexe aus inaktiviertem Hemagglutinating Virus of Japan (HVJ) und Liposomen die Transfer-Effizienz verbessern (s. J. Clin. Invest. 91: 2580-2585, 1993). Das HVJ-Verfahren wurde zum Gentransfer in die Leber, die Niere und die Gefäßwand verwendet (s. Kanada et al., Science 243: 375-378, 1989; Kanada et al., J. Biol. Chem. 264: 12126-12129, 1989; Kato et al., J. Biol. Chem. 266: 3361-3364 und Morishita et al. Circulation 86: 1-227, 1992). Die Liposome können in den mit Poly-

mer beschichteten Spreizer entweder während der Polymerbeschichtung oder nach der Polymerbeschichtung, als getrennter Auftrag, eingebunden werden.

Ein Fachmann wird erkennen, daß eine in dieser Erfindung verwendete therapeutische Nukleinsäure stabil genug sein sollte, um Zellen zu durchdringen, nachdem der Virus in vivo am Ort der Abgabe elektro-eluiert wurde. Darüber hinaus sollte die Nukleinsäure bei Körpertemperaturen für mehr als 24 Stunden stabil sein, um eine ausreichende Übertragung des Virus in das Innengewebe zu gewährleisten.

Ein therapeutisches Nukleinsäure-Molekül kann eine Codier-Sequenz enthalten, braucht es jedoch nicht. Demgemäß kodiert ein Ausführungsbeispiel eines gemäß der Erfindung an ein Körpergewebe abgegebenen Nukleinsäure-Moleküls funktional ein therapeutisches Protein, Polypeptid oder Peptid, um einen therapeutischen Effekt auf eine Zelle zu bewirken. Ein Protein ist "funktional kodiert", wenn es in der Lage ist, aus dem genetischen Konstrukt, welches es enthält, exprimiert zu werden. Bspw. kann das Polynukleotid eine oder mehrere Expressions-Steuer-Sequenzen beinhalten, wie z. B. cis-wirkende Transkriptions-/Translations-Regulations-Sequenzen, beinhaltend eine oder mehrere der folgenden: ein Promoter, ein Antwort-Element (response element), eine Initiator-Sequenz, einen Beschleuniger, eine Ribosom-Anbindungsstelle, eine RNS-Teil-Stelle, ein Intron-Element, eine Poly-Adenylations-Stelle, eine Transkriptions-Terminator-Sequenz, welche wirksam mit der Kodier-Sequenz verbunden und entweder allein oder in Kombination dazu in der Lage sind, die Expression in der Wirtszelle (host) zu dirigieren. Eine Expressions-Steuer-Sequenz ist mit einer Kodier-Sequenz "wirksam verbunden", wenn sie auf dem Konstrukt so angeordnet ist, daß sie eine Transkription oder Translation der Kodier-Sequenz steuert oder reguliert oder hierzu verwendet werden kann. Bevorzugte Expressions-Steuer-Sequenzen beinhalten starke und/oder induzierbare cis-wirkende Transkriptions-(Translations-Regulator-Sequenzen, wie bspw. die aus Metallothionin-Genen, Aktin-Genen, Myosin-Genen, Immunoglobulin-Genen, Cytomegalovirus (CMV), SV40, Rous Sarcoma Virus, Adenovirus, Bovinem Papilloma Virus und dergleichen abgeleiteten Sequenzen.

Die Nukleinsäure kann ein vollständiges Gen oder einen Genabschnitt enthalten. Beispiele von Genen beinhalten die folgenden, ohne auf diese beschränkt zu sein: die aktive Form des Retinoblastoma-Genes (s. Lafont et al., Lancet 346: 1442, 1995 und hierin zitierte Druckschriften); Stickoxid-Synthase (ein Protein, das dafür bekannt ist, Blutgefäße zu entspannen und einer Klümpchenbildung vorzubeugen); p21 Protein (Chang et al., J. Clin. Invest. 96: 2260-2268, 1995); Prostaglandin-H-Synthase (um einen endogenen Hemmer für Thrombozyten-Aggregation und auf eine Verletzung des Endothels folgende Vasokonstriktion wiederherzustellen); Gene, die eine Chemosensitivität auslösen; wie z. B. die Einführung von Suizid-Genen in lokalisierte Regionen eines Hohlraumes, um Zellwucherungen zu verhindern oder ein Absterben von Zellen auszulösen, zur Behandlung von Restenose oder Krebs; Gene, die Wachstumsfaktoren oder Cytokine kodieren, um wuchernde Fehlbildungen, Gefäßreparatur, Verletzungen oder dergleichen zu behandeln.

Zudem kann die in dem rekombinanten Virus enthaltene oder durch diesen übertragene Nukleinsäure Wahrnehmungs- und/oder Anti-Wahrnehmungs-Oligonukleotide (sense and/or antisense oligonucleotides; DNS oder RNS) beinhalten oder kodieren, um einen Gen-Ausstoß zu unterstützen oder zu unterdrücken. Oligonukleotide, wie z. B. Anti-Wahrnehmungs-Oligonukleotide, können auch durch den Virus übertragen werden, um die Expression eines Gens in einer Zelle zu begrenzen. Zur Hemmung der Protein-Expression verwendbare Oligonukleotide beinhalten Anti-ode2-Kinase, Wuchernde-Zellen-Kern-Antigen (proliferating cell nuclear antigen; PCNA), c-myc und oder c-myc, ohne auf diese beschränkt zu sein.

Es existiert eine große Vielzahl von Störungen, die durch die Verwendung der Geräte dieser Erfindung behandelt werden können. Die Störungen können durch die Expression eines Gens, um einen therapeutischen Effekt auf die Zelle auszuüben, durch die Expression eines Gens, um ein mutiertes Gen in einer Zelle zu ersetzen, um die Expression eines Proteins in einer Zelle zu vermehren oder um die Expression eines Gens in einer Zelle zu hemmen, behandelt werden.

Beispiele von Genen (und der darin kodierten Proteine), die abgegeben werden können, um eine Koronar-Arterien-Erkrankung (CAD) zu behandeln, beinhalten das Gen, welches den Wild-Typ Gewebe Plasminogen Aktivator (wild-type plasminogen activator) kodiert, und das Gen, welches Protein C kodiert. Die Isolierung und Bestimmung des menschlichen t-PA Struktur-Gens ist in Fisher et al., J. Biol. Chem., 260, 11223-11230 (1985) offenbart. Der Angiogene Wachstumsfaktor und die Nukleinsäure, die diesen kodiert, stellen ein weiteres Beispiel eines Biomoleküls dar, das durch das vorliegende Gerät abgegeben werden kann, wenn die Elektroden in Kontakt mit Cardiovascularem Gewebe, wie z. B. dem Epicardium, stehen. Beispiele anderer Störungen, die behandelt werden können, beinhalten die folgenden, ohne auf diese beschränkt zu sein: aus einer Stenose resultierende Zellwucherung (z. B. unter Verwendung von Suizid-Genen oder gezieltem Anwenden von Zell-Zyklus-Regulierungs-Genen); mit myocardialen Infarktbildungen oder Aneurysmen zusammenhängende Schäden (gerichtetes Anwenden von Fibroblast-Wachstumsfaktor oder Transform-Wachstumsfaktor 3 bzw. Protease); Artherosklerose (bspw. gezieltes Anwenden von Lipoprotein mit hoher Dichte); familiäre Hypercholesterolemie (gezieltes Anwenden des Rezeptors für Lipoprotein mit geringer Dichte), Hyperkoagulable Zustände (gezieltes Anwenden von Gewebe-Plasminogen-Aktivator), hartnäckige Diabetes Mellitus (bspw. gezieltes Anwenden von Insulin) ebenso wie Krankheiten, die nicht notwendigerweise mit der Vaskulatur in Verbindung stehen, beinhaltend die folgenden, ohne auf diese beschränkt zu sein: Muskeldystrophie, cystische Fibrose, Verdauungsstörungen, Krebs, Erbkrankheiten, Kolitis, gutartige Prostata-Hypertrophie, Transplantat-Abstoßung oder Transplantat-Vaskulopathie (z. B. gezielte Anwendung von einem Leukozyten-Adhäsions-Molekül bzw. Cytokinen) und dergleichen.

Die Gen-Sequenz einer durch den Vektor übertragenen Nukleinsäure, inklusive Nukleinsäure kodierender Proteine, Polypeptide oder Peptide, ist über eine Vielzahl von Quellen zu beziehen, beinhaltend GenBank (Los Alamos National Laboratories, Los Alamos, New Mexico), die EMBL-Datenbanken (Heidelberg, Deutschland) und das University of Wisconsin Biotechnology Center, (Madison, Wisconsin), veröffentlichte Zeitschriften, Patente und Patentanmeldungen. Alle diese Quellen und Ressourcen sind für einen Fachmann unmittelbar zugänglich. Die Gen-Sequenzen können von allen Zellen gewonnen werden, die das Nukleinsäure-Fragment (üblicherweise DNS) enthalten, wenn eine Gen-Sequenz bekannt ist. Die Nukleinsäure kann entweder durch Restriction Endonuclease Digestion und Isolierung eines Gen-Fragments oder durch Polymerase Kettenreaktion (PCR) unter Verwendung von Oligonukleotiden als Primere erhalten werden, entweder zum Verstärken von cDNS-Kopien aus mRNS aus Zellen, die das interessierende Gen exprimieren oder zum Verstärken von cDNS-Kopien eines Gens von Gen-Expressions-Bibliotheken, die kommerziell erhältlich sind. Oli-

gonukleotide oder kürzere DNS-Fragmente können mittels an sich bekannter Nukleinsäure-Synthesetechniken und von kommerziellen Anbietern gängiger Oligonukleotide, wie z. B. Amifit Biotech Inc. (Boston, Massachusetts) oder dergleichen, präpariert werden. Ein Fachmann wird erkennen, daß es eine Vielzahl kommerziell erhältlicher Ausrüstungen zum Gewinnen von cDNS aus mRNS gibt (inklusive Stratagene, La Jolla, Kalifornien und Invitrogen, San Diego, Kalifornien, ohne auf diese beschränkt zu sein). Auf ähnliche Weise existiert eine Vielzahl von für den Fachmann erhältlichen, kommerziellen Gen-Expressions-Bibliotheken inklusive von Stratagene und dergleichen erhältlicher Bibliotheken. Allgemeine Verfahren zum Klonen, für Polymerase Kettenreaktion und Vektor-Aufbau sind von Sambrook et al. Hrsg. (Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989 Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York) und Innis et al. Hrsg. (PCR Strategies, 1995, Academic Press, New York, New York) erhältlich.

Abhängig von der maximalen Genom-Größe, die ein spezielles virales Genom einnehmen kann oder die mit einem Virus-Partikel verbunden sein kann, kann das Virus, das die Nukleinsäure an die Zelle überträgt, eine Nukleinsäure enthalten, die ein oder mehrere Proteine, Polypeptide oder Peptide kodiert. Oligonukleotide können unter Verwendung der Methoden, wie sie angewendet wurden, um das HIV an die Zellen abzugeben, durch das Virus über den Einbau der Oligonukleotide innerhalb des Virus oder an die äußere Oberfläche des Virus angelagert abgegeben werden.

Da Nukleinsäure-Moleküle hoch negativ geladen sind, ist das vorliegende Gerät besonders gut für die Abgabe von Nukleinsäuren an Körper-Innengewebe geeignet. Gen-Therapie für genetische Erkrankungen, Krebs und andere Störungen werden zunehmend alltäglicher. Die Abgabe von Nukleinsäure-Molekülen an entfernt gelegene Stellen innerhalb des Körpers war bis jetzt jedoch problematisch, und anhaltende Behandlungsprotokolle waren schwer zu erhalten. Es wird angenommen, daß jegliches Nukleinsäure-Molekül, das für eine Gentherapie nützlich ist, von welcher Größe und Zusammensetzung auch immer, ohne Einschränkung unter Verwendung des Gerätes der vorliegenden Erfindung effektiv abgeben werden kann.

Der therapeutische Wirkstoff wird an einen Patienten durch Anlegen einer elektrischen Spannung über die positiven und negativen Anschlüsse des Gerätes abgegeben. Die Spannung wird unter Verwendung einer Energiequelle angelegt. Die Spannung kann konstant oder variabel sein. Wenn sie variabel ist, wird sie vorzugsweise als eine Spannung angelegt, die mit einer konstanten oder mit einer beschleunigten Rate ansteigt. Die Spannung kann ebenso als eine gepulste Spannung angelegt werden. Vorzugsweise wird eine gleichmäßig ansteigende Spannung angelegt. Bei Ausführungsformen des Gerätes, die eine elektrisch isolierte erste Elektrode aufweisen, wirkt die Medikamenten-Abgabestruktur im wesentlichen als ein Kondensator, und ein Ersatzschaltbild des von der Abgabestruktur und der Elektrode, mit der sie gepaart ist, gebildeten elektrischen Schaltkreises ist in Fig. 6 dargestellt. Die Kapazität C_1 wird durch die isolierte Elektrode gebildet; R_G repräsentiert den Widerstand der biokompatiblen Matrix (das "Gels") und des therapeutischen Wirkstoffes; und R_T steht für den Widerstand des Körpergewebes, -organs oder -fluids, welches zwischen den zwei Elektroden angeordnet ist, wenn das Gerät im Innern des Körpers des Patienten plaziert ist. Es wird zur Vereinfachung auf die Elektrodenanordnung aus Fig. 3 Bezug genommen. Dort bildet die angelegte Spannung eine negative Ladung an der ersten Elektrode 14 und eine positive Ladung an der zweiten Elektrode 16 aus, die das Fließen eines Verschiebungsstroms I verursacht, ohne daß gleichzeitig ein direkter Strom zwischen den Elektroden fließt. Im Falle einer konstanten angelegten Spannung nimmt der Verschiebungsstrom mit der Zeit gemäß der Formel:

$$I(t) = \frac{V}{R_G + R_T} \exp\left[-\frac{t}{C_1(R_G + R_T)}\right]$$

ab.

Wenn sich die Ladung in den Elektroden ausbildet, beginnen negativ geladene Ionen in dem Gewebe, dem Organ oder dem Körperfluid zu der positiven (nicht isolierten) Elektrode 16 zu wandern. Wenn diese negativen Ladungen aus der Region zwischen der Abgabestruktur 50 und der positiven Elektrode 16 ausgetragen werden, wird der Bereich der zwischen den Elektroden gelegenen Region nahe der biokompatiblen Matrix 20 weiter positiv geladen. Die vorübergehende örtliche positive Ladung zieht den negativ geladenen therapeutischen Wirkstoff an und bewirkt, daß der therapeutische Wirkstoff aus der Matrix hinaus elektromigriert, bis der Verschiebungsstrom auf ein Niveau absinkt, das nicht länger ausreicht, eine Elektromigration des therapeutischen Wirkstoffes zu bewirken. Bei dieser Ausführungsform findet die Abgabe des therapeutischen Wirkstoffes somit in Form eines oder mehrerer "gepulster" Abgabevorgänge statt; wenn die Ladung erst einmal von dem Elektrodenpaar abgeflossen ist, kann erneut eine Spannung angelegt werden, und zusätzliche Mengen des therapeutischen Wirkstoffes können abgegeben werden.

Die an das Abgabe-Gerät angelegte Spannung wird durch die Natur der Isolierungsschicht, der biokompatiblen Matrix, des zwischenliegenden Gewebes bzw. Körperfluids, der erwünschten Dosierung und des Abstandes zwischen den Elektroden beeinflusst. Typischerweise werden für das Medikamenten-Abgabe-Verfahren der Erfindung Spannungen von zumindest 5 V, mehr bevorzugt von zumindest 35 V, und höchstens etwa 1000 V, mehr bevorzugt höchstens 500 V verwendet. Es wird verstanden werden, daß bevorzugte Spannungswerte mit dem Typ des Gerätes, der Natur des therapeutischen Wirkstoffes und der Stärke der isolierenden Schicht, wenn sie vorhanden ist, und der biokompatiblen Matrix variieren können.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht somit eine bessere Kontrolle der Menge, der zeitlichen Abstimmung und des Ortes der Medikamenten-Abgabe, als es bis dahin erreicht wurde. Zudem erlaubt sie, da sie auf Elektrophorese basiert, ein Wiedereinfangen von überschüssigem Medikament durch einfaches Umkehren der Polung der Elektroden. Darüber hinaus wird typischerweise keine Elektrolyse von Wasser auftreten, da kein direkter Strom zwischen den Elektroden fließt, was einen Schaden an den Elektroden selbst verhindert und ebenso einen Schaden für den Patienten, der bei anderen, auf herkömmlicher Iontophorese basierenden Medikamenten-Abgabegeräten auftreten kann. Der therapeutische Wirkstoff kann unter Verwendung von wesentlich weniger Energie abgegeben werden, als bei Medikamenten-Abgabegeräten, bei denen ein direkter Strom zwischen den beiden Elektroden fließt. Das Gerät kann von jeglicher implantierbaren oder externen Energieversorgung mit Energie versorgt werden, die dazu geeignet ist, bei Bedarf eine Spannung zu er-

zeugen, wie z. B. ein Schrittmacher, ein Defibrillator, eine Batterie mit einem Schalter, ein elektronischer Photoblitz und dergleichen. Vorzugsweise wird das Gerät durch eine Batterie mit Energie versorgt; so liegt einer der Vorteile der vorliegenden Erfindung gerade darin, daß der reduzierter Strombedarf des vorliegenden Gerätes im Vergleich zu anderen batteriebetriebenen Medikamenten-Abgabesystemen zu einer merklichen Verlängerung der Lebensdauer der Batterie führt.

Es sollte verstanden werden, daß das medizinische Gerät der Erfindung nicht auf die oben detailliert beschriebenen, bevorzugten Ausführungsbeispiele oder Anordnungen beschränkt werden soll. Z. B. wird die Verwendung einer isolierten Elektrode in der Abgabe-Struktur bevorzugt, ist jedoch nicht erforderlich. Das heißt, die biokompatible Matrix kann direkt als Schicht auf die erste Elektrode aufgebracht werden, oder eine oder mehrere Schichten eines nicht-isolierenden Materials können zwischen der ersten Elektrode und der Matrix angeordnet sein.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß elektrophoretisch aus einer erfindungsgemäßen, biokompatiblen Matrix freigesetzte Nukleinsäure-Moleküle die Fähigkeit behalten, in die Membran von menschlichen Zellen zu permeieren, in genomische DNS eingebaut zu werden und ein kodiertes Protein zu exprimieren. Diese Nukleinsäure-Moleküle scheinen nicht gespalten, verkürzt oder auf irgendeine Weise beschädigt zu werden. Elektrophoretische Abgabe eines Nukleinsäure-Moleküls aus einer biokompatiblen Matrix eines entweder aus dem Stand der Technik bekannten oder hierin beschriebenen implantierbaren Gerätes an ein Körper-Innengewebe oder ein Organ wird somit speziell berücksichtigt. Typischerweise wird etwa 1 µg bis etwa 1 mg eines Nukleinsäure-Moleküls an ein Körper-Innengewebe abgegeben.

Das medizinische Gerät der Erfindung kann verwendet werden, um jeglichen Zustand, jegliche Krankheit, Fehlfunktion oder Störung zu behandeln, die durch die Verabreichung eines therapeutischen Wirkstoffes verbessert werden kann. Bspw. kann sie zur lokalen Behandlung von Körper-Innengeweben eingesetzt werden, um eine auf eine PTCA folgende Restenose zu beschränken, um krebsartige Tumore oder dergleichen zu behandeln, um Medikamente direkt an das Herz, die Leber oder ein anderes Organ abzugeben oder um verschiedene andere medizinische Situationen, beinhaltend Erektionsstörungen zu behandeln, ebenso wie für Gentherapien. Beispiele von Gentherapien beinhalten Ionen-Kanal-Gentherapie zur Behandlung von akuten Rhythmusstörungen und VEOF-Gentherapie zur Gefäßneubildung. Sowohl akute als auch chronische (Langzeit-)Anwendungen werden erwogen.

Wie bereits zuvor angemerkt kann das neuartige Konzept der elektrophoretischen Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes aus einer biokompatiblen Matrix unter Verwendung eines Elektrodenpaars, von dem eine Elektrode vorzugsweise zur Vermeidung eines direkten Stromflusses zwischen den Elektroden isoliert ist, in vielen und verschiedenartigsten bestehenden Geräten Anwendung finden, und ein Fachmann wird in der Lage sein, ohne weiteres bestehende Medikamenten-Abgabegeräte gemäß der vorliegenden Erfindung abzuwandeln. Solche modifizierten Geräte werden demgemäß als Geräte im Sinne der vorliegenden Erfindung angesehen. Beispiele von Geräten, die so verändert werden können, daß sie die hier beschriebenen Elektroden-Anordnungen aufweisen, beinhalten, ohne auf diese beschränkt zu sein, eine medizinische, elektrische Leitung, eine epicardiale Aufsatzelektrode, einen internen Pulsgenerator (IPG), einen internen Cardiodefibrillator (ICD), eine temporäre Aufsatzelektrode im Herzvorhof (TAPE), einen innenliegenden Katheter, inklusive eines Doppel-Ballon-Katheters, eines Doppel-Ballon-Katheters zuzüglich Durchtränkung, eines porösen Ballon-Katheters, einer Infusa-Hülse (einer implantierbaren Polymer-Hülse, die von einem Ballon-Katheter abgegeben wird), eines Hydrogel-Katheters, eines Nadel-Infusions-Katheters, eines Spreizers und eines Transplantats.

Implantierbare medizinische, elektrische Leitungen der Erfindung schließen solche, die beim Herzschrittmachen und zur Defibrillation (einschließlich einpoliger oder zweipoliger, Herzvorhof- oder Ventrikelleitungen, transvenöser oder Epimyocardial-Leitungen, Endocardial- oder Epicardialleitungen) verwendet werden, ebenso mit ein wie andere Elektroden-Technologien, einschließlich Stimulationsanwendungen für Nerven und Muskeln. Eine beispielhaft angeführte medizinische Leitung weist einen langgestreckten, mit einer elektrisch isolierenden, eine Berührungsfläche mit dem Gewebe bestimmenden Hülse umgebenen Leitungskörper (hierin als langgestreckter, isolierender Leitungskörper bezeichnet) auf. Innerhalb dieses langgestreckten, isolierenden Leitungskörpers angeordnet befindet sich zumindest ein langgestreckter elektrischer Leiter mit einem nahen und einem fernen Ende. An dem nahen Ende des langgestreckten Leitungskörpers ist eine Anschlußanordnung ausgebildet, um die Leitung an einen implantierten Schrittmacher-Pulsgenerator oder eine andere Energieversorgungs-Quelle anzuschließen. Eine Verankerungshülse ist typischerweise über den Leitungskörper geführt und dient als ein Punkt zum Annähern des Leitungskörpers an dem Einführungspunkt der Leitung in die Vene oder das Gewebe auf eine im Stand der Technik wohl bekannte Weise. Die Verankerungshülse und die Anschlußanordnung können z. B. auf herkömmliche Weise aus Silikongummi gefertigt sein.

Der Begriff "nah", so wie hierin verwendet wird, meint den Abschnitt einer Leitung (oder eines innenliegenden Katheters), der näher zu dem Ende der Leitung oder des Katheters liegt, das während des Implantationsvorganges außerhalb des Körpers eines Patienten verbleibt, als zu dem Ende der Leitung oder des Katheters, welches während des Implantationsvorganges zuerst in den Körper des Patienten eingeführt wird. Der Begriff "fern" bezeichnet den Abschnitt einer Leitung oder eines innenliegenden Katheters, der näher zu dem Ende der Leitung oder des Katheters, das während eines Implantationsvorganges zuerst in den Körper eines Patienten eingeführt wird, liegt als zu dem Ende der Leitung oder des Katheters, das während eines Implantationsvorganges außerhalb des Körpers eines Patienten verbleibt.

An oder nahe bei dem fernen Ende des langgestreckten Leitungskörpers ist eine Elektrode an den elektrischen Leiter angeschlossen. Im Falle einer Spitzen-Elektrode (z. B. Fig. 4) werden oftmals widerhakenartige Elemente verwendet, um die Spitzen-Elektrode passiv in Position zu halten, wie es auf dem technischen Gebiet des Schrittmachens hinlänglich bekannt ist. Es sind viele Formen von Elektroden bekannt, inklusive Kugelspitzen-, zylindrische, Korkenzieher-, Ringspitzen- und offene Käfig-Konfigurationen.

Fig. 7 zeigt eine alternative Ausführungsform der Erfindung mit einem auf einem gemeinsam genutzten Element in Form eines Spreizers 82 angeordneten Elektrodenpaar. Der Spreizer 82 enthält eine Spule 84 aus einem spiralförmig gewickelten Draht, die als die erste Elektrode dient und zudem als Aufnahme-Elektrode wirkt. Die Spule 84 ist vollständig von einer isolierenden Schicht 18 umgeben, wie in der Querschnittsansicht gesehen werden kann. Eine biokompatible Matrix 20, welche negativ geladene therapeutische Wirkstoffe 22 enthält, überdeckt die innere, dem Hohlraum zugewandte Fläche des isolierten Spreizer-Drahtes vollständig oder in einem Abschnitt. Eine zweite, äußere Elektrode 106, die nicht isoliert ist, umgibt die äußere, mit der Gefäßwand in Berührung stehende Oberfläche des Spreizers 82 und steht

mit dem Körpergewebe in Kontakt. Eine Leitung (nicht dargestellt) dient als Antenne und überträgt ein Wechselstrom-Signal. Die Spule 84 nimmt die in Form eines Wechselstrom-Signals übertragene Energie auf, indem sie den aus der Spule 84 und C₁ gebildeten Schwingkreis 100 nutzt. Eine Diode 102 richtet das Wechselstrom-Signal gleich und speichert die Energie in C₂, dem Speicherkondensator. Wenn eine Spannung von ausreichender Höhe auf C₂ gespeichert ist, wird der Schalter 104 geschlossen. Auf dieses Ereignis hin wird die äußere Elektrode 106 relativ zu der inneren Spule 84 positiv geladen. Der innere Hohlraum 90 des Spreizers, der Gewebe und/oder Blut enthält, wird ebenfalls positiv geladen, während die Spule 84 auf einem verglichen mit dem Blut und dem Gewebe in dem Hohlraum negativen Potential liegt. Dieses elektrische Feld liegt über der biokompatiblen Matrix an und zwingt negativ geladene therapeutische Wirkstoffe 22, wie z. B. Nukleinsäuren, aus dem Gel heraus und in den innenliegenden Hohlraum des Spreizers hinein und gibt somit das Medikament an den Patienten ab.

Fig. 8 ist eine vereinfachte, schematische Ansicht eines implantierbaren medizinischen Gerätes 200, bei dem zumindest eine Schrittmacher- und Wahrnehmungsleitung 218 an einer hermetisch abgedichteten Ummantelung oder Gehäuse 214 angeschlossen und nahe eines menschlichen Herzens 316 implantiert. Im Falle, daß die das implantierte medizinische Gerät 200 ein Schrittmacher ist, beinhaltet es zumindest eine oder auch beide der Schrittmacher- und Wahrnehmungsleitungen 216 und 218. Die Schrittmacher- und Wahrnehmungsleitungen 216 und 218 nehmen die Depolarisierung und Re-Polarisierung des Herzens 316 begleitende, elektrische Signale wahr und stellen Schrittmacher-Pulse zum Verursachen einer Depolarisation des Herzgewebes in der Nähe des fernen Endes der Leitung bereit. Das implantierbare medizinische Gerät 200 kann ein implantierbarer Herzschrittmacher, wie bspw. einer der in den US-Patenten 5,158,078 von Benett et al., 5,312,453 von Shelton et al. oder 5,144,949 von Olson offenbaren, wobei alle hier genannten Patente durch Verweis in ihrer jeweiligen Gesamtheit in diesen Text mit eingebunden sind.

Das implantierbare medizinische Gerät 200 kann auch ein PCD (Schrittmacher-Cardioverter-Defibrillator) sein, entsprechend irgendeinem der verschiedenen kommerziell erhältlichen PCD's, wobei das Schrittmacher- oder Wahrnehmungsleitungs-Anschlußmodul 212 der vorliegenden Erfindung durch die an anderer Stelle vorhandenen Anschlußblock-Anordnung ersetzt wird. Die vorliegende Erfindung kann im Zusammenhang mit PCD's ausgeführt werden, wie sie bspw. in den US-Patenten 5,545,186 von Olson et al., 5,354,316 von Keimel, 5,314,430 von Bardy, 5,131,388 von Pless oder 4,821,723 von Baker et al., wobei alle voranstehend genannten Patente durch Verweis in ihrer jeweiligen Gesamtheit in diesen Text mit eingebunden sind. Diese Geräte können direkt im Zusammenhang mit der Erfindung verwendet werden, und am meisten bevorzugt werden sie so ausgeführt, daß die Durchführungen, die den in dem Gerät gelegenen Schaltkreis mit den Anschlußblocks verbindet, so angeordnet sind, daß sie einen einfachen Zugang zwischen den Durchführungen und den in den Anschlußbohrungen des Anschluß- oder Kopfmoduls 212 angeordneten elektrischen Anschlüssen ermöglichen.

Alternativ kann das implantierbare medizinische Gerät 200 ein implantierbarer Nervenstimulator oder Muskelstimulator, wie z. B. einer der in den US-Patenten 5,199,428 von Obel et al., 5,207,218 von Carpentier et al. oder 5,330,507 von Schwartz offenbaren, oder ein implantierbares Überwachungsgerät, wie z. B. das in dem US-Patent 5,331,966, ausgegeben auf Bennet et al., sein, wobei alle voranstehend genannten Patente durch Verweis in ihrer jeweiligen Gesamtheit in diesen Text mit eingebunden sind. Es wird angenommen, daß die vorliegende Erfindung weite Anwendung für jegliche Form von implantierbaren elektrischen Geräten zur Verwendung im Zusammenhang mit elektrischen Leitungen finden wird, und es wird angenommen, daß sie besonders vorteilhaft in den Zusammenhängen ist, in denen viele elektrische Leitungen verwendet und erwünscht sind.

Im allgemeinen beinhaltet die hermetisch abgedichtete Ummantelung 214 eine elektrochemische Zelle, wie z. B. eine Lithium-Batterie, einen Schaltkreis, der den Betrieb des Gerätes steuert und arrhythmische EGM-Episoden aufzeichnet, und eine Telemetrie-Sender-Empfänger-Antenne und -Schaltkreis, die abwärtsige Telemetrie-Befehle von einer externen Programmiervorrichtung empfangen und gespeicherte Daten in einer aufwärtigen Telemetrie-Verbindung an diese Programmiervorrichtung übertragen. Der Schaltkreis und der Speicher können in getrennter Logik implementiert sein oder in einem auf einem Mikro-Computer basierenden System mit A/D-Wandlung von gesammelten EGM-Amplituden-Werten. Es wird davon ausgegangen, daß die speziellen elektronischen Merkmale und Betriebsvorgänge des implantierbaren medizinischen Gerätes keine bedeutende Rolle hinsichtlich der Ausübung der vorliegenden Erfindung spielen. Ein beispielhaftes Betriebssystem ist in der zusammen mit der Stammanmeldung eingereichten, und mit dieser anhängigen US-Patentanmeldung mit der Seriennummer 08/678,219, eingereicht am 11. Juli 1996, auf die inzwischen verzichtet wurde, mit dem Titel "Minimally Invasive Implantable Device for Monitoring Physiologic Events", wobei deren Offenbarung hierin durch Verweis in ihrer Gesamtheit mit eingebunden ist.

Es soll verstanden werden, daß die vorliegende Erfindung in ihrem Umfang nicht auf Ein-Sensor- oder Zwei-Sensor-Schrittmacher beschränkt ist und daß andere Sensoren neben Aktivitäts- und Drucksensoren bei der Durchführung der vorliegenden Erfindung verwendet werden können. Ebenso wenig ist die vorliegende Erfindung in ihrem Umfang auf Ein-Kammer-Schrittmacher beschränkt. Die vorliegende Erfindung kann auch im Zusammenhang mit Mehr-Kammer- (z. B. Zwei-Kammer-)Schrittmachern durchgeführt werden.

Fig. 9 zeigt das Anschlußmodul 212 und die hermetisch abgedichtete Ummantelung 214 des implantierbaren medizinischen Gerätes bzw. eines Zwei-Kammer-Schrittmachers IPG 200, wie relativ zu dem Herzen 316 eines Patienten angeordnet sind. Herzvorhof- und Ventrikel-Schrittmacher-Leitungen 216 und 218 erstrecken sich ausgehend von dem Anschlußkopf-Modul 212 zum rechten Vorhof bzw. zum rechten Ventrikel. Am fernen Ende der Herzvorhof-Schrittmacher-Leitung 216 angeordnete Herzvorhof-Elektroden 220 und 221 sind im rechten Herzvorhof platziert. Am fernen Ende der Ventrikel-Schrittmacher-Leitung 218 angeordnete Ventrikel-Elektroden 228 und 229 sind im rechten Ventrikel platziert.

Eine Spitzen-Elektrode, wie bspw. eine Spitzen-Elektrode 221 und 229, kann als eine Abgabe-Struktur zum Abgeben eines therapeutischen Wirkstoffes im Innern des Herzens gefertigt sein. Eine einen therapeutischen Wirkstoff enthaltende, biokompatible Matrix (in Fig. 9 nicht gezeigt) wird direkt auf die Oberfläche der Spitzen-Elektrode aufgebracht. Wenn das Herzschrittmachen mit der Abgabe eines Medikaments kombiniert werden soll, werden vorzugsweise drei Elektroden mit eingebunden. Eine erste isolierte Elektrode enthält die mit dem therapeutischen Wirkstoff beladene, biokompatible Matrix; eine zweite, gemeinsam genutzte, nicht-isolierte Elektrode; und eine dritte nicht isolierte Elektrode.

Für eine Medikamenten-Abgabe werden die erste und die zweite Elektrode verwendet, während die dritte Elektrode potentialfrei bleibt; zum Schrittmachen werden die zweite und die dritte Elektrode verwendet, während die erste Elektrode potentialfrei bleibt. Bei einigen Ausführungsformen kann die Ummantelung des Schrittmachers (oder Defibrillators, im Falle von ICD oder analogen Geräten) als nicht isolierte Elektrode dienen, z. B. als die zweite oder dritte Elektrode bei einem System mit zwei Funktionen.

Fig. 10 zeigt ein Block-Diagramm, welches die Bestandteile eines Schrittmachers 310 gemäß einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung zeigt, wobei der Schrittmacher 310 eine auf einem Mikroprozessor basierende Architektur aufweist. Die vorliegende Erfindung kann jedoch zusammen mit anderen implantierbaren medizinischen Geräten, wie z. B. Cardioverttern, Defibrillatoren, Herzunterstützungssystemen und dergleichen, oder zusammen mit anderen Konstruktions-Architekturen ausgeführt werden.

Bei dem in Fig. 10 gezeigten, veranschaulichenden Ausführungsbeispiel weist der Schrittmacher 310 einen Aktivitäts-Sensor 312 auf, der vorzugsweise ein mit dem Hybrid-Schaltkreis im Innern des Schrittmacher-Gehäuses verbundener piezo-keramischer Beschleunigungsmesser ist. Der piezo-keramische Beschleunigungsmesser-Sensor 312 liefert eine Sensor-Ausgabe, welche als Funktion eines gemessenen Parameters variiert, der mit den metabolischen Erfordernissen des Patienten zusammenhängt.

Der Schrittmacher 310 aus Fig. 10 ist am meisten bevorzugt mittels einer externen Programmiereinheit (in den Figuren nicht gezeigt) programmierbar. Eine solche, für den Zweck der vorliegenden Erfindung geeignete Programmiereinheit ist die kommerziell erhältliche Medtronic Model 9790 Programmiereinheit. Die Programmiereinheit ist ein Mikroprozessor-Gerät, welches über einen Programmierkopf eine Reihe kodierter Signale an den Schrittmacher 310 abgibt, wobei der Programmierkopf radiofrequenz-(RF-)kodierte Signale an den Schrittmacher 310 entsprechend eines Telemetrie-Systems, wie es in dem US-Patent 5,312,453 von Wyborny et al. beschrieben ist, überträgt, wobei der Offenbarungsgehalt des oben genannten Patents durch Verweis in seiner Gesamtheit hierin eingebunden ist. Es soll jedoch verstanden werden, daß die in dem Wyborny et al. -Patent offenbarte Programmiermethodik hierin lediglich zu veranschaulichenden Zwecken angegeben wird und daß jede andere Programmiermethodik angewendet werden kann, so lange die erwünschten Informationen zu dem und von dem Schrittmacher übertragen werden. Ein Fachmann kann irgendeine aus einer Vielzahl von verfügbaren Programmiermethoden auswählen, um diese Aufgabe zu erfüllen.

In Fig. 10 ist der Schrittmacher 310 schematisch so dargestellt, daß er elektrisch an eine in dem Herz 316 des Patienten angeordnete Schrittmacher-Leitung 318 angeschlossen ist. Die Leitung 318 weist vorzugsweise eine an oder nahe bei dem fernen Ende der Leitung angeordnete und innerhalb des rechten Ventrikels (RV) oder des rechten Herzvorhofs (RA) des Herzens 316 platzierte Innenherz-Elektrode auf. Die Leitung 318 kann darauf angeordnete, unipolare oder bipolare Elektroden aufweisen, wie es im Stand der Technik wohl bekannt ist. Obwohl eine Anwendung der vorliegenden Erfindung hierin zu veranschaulichenden Zwecken im Zusammenhang mit einem Ein-Kammer-Schrittmachers offenbart ist, soll verstanden werden, daß die vorliegende Erfindung ebenso gut auch im Zusammenhang mit Zwei-Kammer-Schrittmachern oder anderen implantierbaren Geräten angewendet werden kann.

Die Leitung 318 ist über einen Eingangskondensator 252 an einen Knotenpunkt 250 im Schaltkreis des Schrittmachers 310 angeschlossen. Bei dem gegenwärtig beschriebenen Ausführungsbeispiel ist der Beschleunigungsmesser 312 an den Hybrid-Schaltkreis im Innern des Schrittmachers 310 angeschlossen, und er ist in der Fig. 10 nicht explizit gezeigt. Die Ausgabe aus dem Beschleunigungsmesser 312 wird an einen Eingabe-/Ausgabe-Schaltkreis 254 gegeben. Der Eingabe-/Ausgabe-Schaltkreis 254 enthält analoge Schaltkreise zum Anbinden an das Herz 316, an den Beschleunigungsmesser 312, an die Antenne 256 und an Schaltkreise für das Anlegen von Erregerpulsen an das Herz 316, um dessen Rate unter Steuerung eines über Software eingebrachten Algorithmus in dem Mikro-Computer-Schaltkreis 258 zu kontrollieren.

Der Mikro-Computer-Schaltkreis 258 weist vorzugsweise einen on-board Schaltkreis 260 und einen off-board Schaltkreis 262 auf. Der Schaltkreis 258 kann dem in dem US-Patent 5,312,453 von Shelton et al. offenbarten Mikro-Computer-Schaltkreis entsprechen, wobei der Offenbarungsgehalt des oben genannten Patents durch Verweis in seiner Gesamtheit hierin mit eingebunden ist. Der on-board Schaltkreis 260 weist einen Mikroprozessor 264, einen Systemuhr-Schaltkreis 266 und on-board RAM 268 und ROM 270 auf. In dem gerade offenbarten Ausführungsbeispiel der Erfindung, weist der off-board Schaltkreis 262 eine RAM/ROM-Einheit auf. Der on-board Schaltkreis 260 und der off-board Schaltkreis 262 sind jeweils über einen Daten-Kommunikations-Bus 272 an einen digitalen Steuer- und Zeit-Abstimmungsschaltkreis 274 angeschlossen. Der Mikro-Computer-Schaltkreis 258 kann ein herkömmliches Gerät mit integrierten Schaltkreisen bilden, erweitert um standardmäßige RAM/ROM-Komponenten.

Die in Fig. 10 gezeigten elektrischen Bauteile werden durch eine geeignet implantierbare Batterie-Energiequelle 276 gemäß im Stand der Technik gängiger Praxis mit Energie versorgt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Anschlüsse der Batterie-Energieversorgung an die verschiedenen Komponenten des Schrittmachers 310 nicht in den Figuren gezeigt.

Die Antenne 256 ist an den Eingabe-/Ausgabe-Schaltkreis 254 angeschlossen, um eine aufwärtige/abwärtige Telemetrie über eine RF-Sender-Empfänger-Einheit 278 zu ermöglichen. Die Einheit 278 kann der in dem US-Patent 4,566,063, ausgegeben auf Thompson et al., welches hierin durch Verweis in seiner Gesamtheit mit eingebunden ist, offenbarten oder der in dem oben angegebenen Wyborny et al. Patent offenbarten Telemetrie- und Programmierlogik entsprechen. Es wird davon ausgegangen, daß das speziell gewählte Programmier- und Telemetrie-Schema nicht kritisch hinsichtlich des Ausübens der vorliegenden Erfindung ist, so fange wie das Eingeben und Speichern von Werten von Raten-Antwort-Parametern möglich ist.

Ein V_{REF} - und Vorspannungs-Schaltkreis 282 erzeugt eine stabile Referenzspannung und Vorspannungs-Ströme für die analogen Schaltkreise des Eingabe-/Ausgabe-Schaltkreises 254. Eine Analog-Digital-Wandler (ADC)- und Multiplexer-Einheit 284 digitalisiert analoge Signale und Spannungen, um "Echtzeit"-Telemetrie-Intraherz-Signale und Batterie-Lebensende-(EOL)-Austausch-Funktionen zu ermöglichen.

Betriebsbefehle zum Steuern der zeitlichen Abstimmung des Schrittmachers 310 werden über den Daten-Bus 272 an den digitalen Steuer-/Zeitabstimmungsschaltkreis 274 gegeben, wo digitale Taktgeber und Zähler das Gesamt-Fluchtintervall (overall escape intervall) des Schrittmachers bestimmen, ebenso wie verschiedene hartnäckige, leere und andere

Penster zur zeitlichen Abstimmung zum Steuern des Betriebes der in dem Eingabe-/Ausgabe-Schaltkreis 254 angeordneten, peripheren Komponenten.

Der digitale Steuer-/Taktgeber-Schaltkreis 274 ist vorzugsweise an einen Wahrnehmungs-Schaltkreis mit einem Wahrnehmungs-Verstärker 288, einer Spitzenwert-Wahrnehmungs- und Schwellwert-Meßeinheit 290 und einen Komparator/Schwellwert-Detektor 292 angeschlossen. Der Schaltkreis 274 ist darüber hinaus vorzugsweise mit einem Elektrogramm-(EGM-)Verstärker 294 verbunden, um in verstärkter und verarbeiteter Form von einer an der Leitung 318 angeordneten Elektrode wahrgenommene Signale zu empfangen. Der Wahrnehmungs-Verstärker 288 verstärkt wahrgenommene elektrische Herzsignale und gibt ein verstärktes Signal an den Spitzenwert-Wahrnehmungs- und Schwellwert-Meß-Schaltkreis 290, welcher wiederum eine Anzeige von wahrgenommenen Spitzenspannungen und gemessenen Wahrnehmungs-Verstärker-Schwellwert-Spannungen auf einem Mehrfachleiter-Signalfeld 367 an den digitalen Steuer-/Taktgeber-Schaltkreis 274 gibt. Ein verstärktes Signal von dem Wahrnehmungs-Verstärker wird dann an den Komparator/Schwellwert-Detektor 292 gegeben. Der Wahrnehmungsverstärker 288 kann dem in dem US-Patent 4,379,459 von Stein, dessen Offenbarungsgehalt durch Verweis in seiner Gesamtheit hierin mit eingebunden ist, offenbaren entsprechen.

Das von dem EGM-Verstärker 294 bereitgestellte Elektrogramm-Signal wird verwendet, wenn das implantierte Gerät von einer externen Programmiereinheit (nicht dargestellt) dazu aufgefordert wird, ein mittels aufwärtiger Telemetrie eine Verdeutlichung eines analogen Elektrogramms der elektrischen Herzaktivität des Patienten zu übertragen. Siehe bspw. US-Patent 4,556,063 von Thompson et al., welches hierin durch Verweis in seiner Gesamtheit mit eingebunden ist. Der Ausgabepuls-Generator 296 gibt Schrittmacher-Stimuli über den Koppel-Kondensator 298 an das Herz 316 eines Patienten als Antwort auf ein von dem digitalen Steuer-/Taktgeber-Schaltkreis 274 jedesmal, wenn das Flucht-Intervall abgelaufen ist, wenn ein von außen übertragener Schrittmacher-Befehl empfangen worden ist, oder als Antwort auf andere gespeicherte Befehle abgegebenes Schrittmacher-Triggersignal, wie es auf dem Gebiet der Schrittmacher-Technik wohl bekannt ist. Der Ausgabe-Verstärker 296 kann allgemein dem in dem US-Patent 4,476,868 von Thompson offenbarten Ausgabe-Verstärker entsprechen, wobei auch dieses Patent durch Verweis in seiner Gesamtheit hierin mit eingebunden ist.

Während spezielle Ausführungsbeispiele des Eingabe-Verstärkers 288, des Ausgabe-Verstärkers 296 und des EGM-Verstärkers 294 hierin angegeben wurden, geschieht dies lediglich zum Zwecke der Veranschaulichung. Die speziellen Ausführungsbeispiele solcher Schaltkreise sind zur Ausübung der Erfindung nicht kritisch, so lange die Schaltkreise Mittel zum Erzeugen von Stimulations-Pulsen bieten und dazu geeignet sind, den digitalen Steuer-/Taktgeber-Schaltkreis 274 mit Signalen zu versorgen, die natürliche oder stimulierte Kontraktionen des Herzens anzeigen.

Bevorzugte Ausführungsbeispiele der Erfindung schließen eine die Medikamenten-Abgabestruktur enthaltende, medizinische Leitung mit ein. Eine medizinische elektrische Leitung kann mit verschiedenen Verfahren hergestellt werden, bspw. durch Bereitstellen eines langgestreckten, isolierenden Leitungskörpers mit einem nahen Ende und einem fernen Ende; Bereitstellen einer langgestreckten Leiterbahn mit einem nahen Ende und einem fernen Ende; Anordnen der langgestreckten Leiterbahn innerhalb des isolierenden Leitungskörpers; und Anschließen einer Elektrode an das ferne Ende der elektrischen Leiterbahn.

Die Medikamenten-Abgabestruktur der Erfindung wird hergestellt, indem ein elektrisch isolierender Überzug, ein solcher Film oder eine solche Schicht auf eine Elektrode aufgegeben wird, um so die leitende Oberfläche vollständig zu umgeben und jeglichen direkten Kontakt zwischen der Elektrode und Körpergewebe zu eliminieren. Eine biokompatible Matrix wird dann auf zumindest einen Abschnitt der isolierten Oberfläche der Elektrode angeordnet, um so eine das Gewebe kontaktierende Oberfläche der Abgabe-Struktur zu erhalten. Die biokompatible Matrix kann auf die isolierende Oberfläche durch direktes Polymerisieren auf die isolierende Schicht, durch Aufpfropfen der Matrix auf die Oberfläche der isolierenden Schicht, durch Vorformen und Anhaften der Matrix auf die isolierende Schicht unter Verwendung eines biokompatiblen Haftmittels oder durch mechanisches Sichern der Matrix in ihrer Position unter Verwendung bspw. einer selektiv permeablen Membran aufgebracht werden. Wie oben erwähnt, wird die elektrisch isolierende Schicht bei einigen Ausführungsbeispielen weggelassen, wobei in diesem Fall die biokompatible Matrix direkt auf eine Oberfläche der Elektrode aufgebracht wird. Bei einigen Ausführungsbeispielen dient die biokompatible Matrix selbst als isolierende Schicht, wobei sie in diesem Fall so angeordnet wird, daß sie die erste Elektrode vollständig von einem Kontakt mit Körpergewebe isoliert.

Ein oder mehrere therapeutische Wirkstoffe werden in eine geeignete biokompatible Matrix unter Verwendung irgendeines geeigneten Verfahrens eingebracht. Bspw. kann der therapeutische Wirkstoff in das Material eingebunden werden, wenn die Matrix-Lösung oder -Dispersion in die gewünschte Form gebracht wird; er kann dem Matrix-Material nach dem Formen in die gewünschte Form entweder passiv oder aktiv zugesetzt werden (z. B. durch Verfahren wie Iontophorese oder Elektrophorese); das Medikament kann in einem Lösungsmittel (z. B. Wasser, Propylen, Glykol etc.) gelöst werden, und die resultierende Lösung kann in das Matrix-Material eingebunden werden; oder die Medikamenten-Moleküle können direkt in das Matrix-Material eingebunden werden. Ein elektrophoretisches Belade-Verfahren dient optional als ein Reinigungsschritt, der es ermöglicht, daß der therapeutische Wirkstoff von anderen Molekülen getrennt wird. Insbesondere geladene Makromoleküle sind geeignete Kandidaten für ein elektrophoretisches Beladen. Bspw. können Polynukleotide, wie z. B. Vektoren, während des Reinigungsverfahrens zum Isolieren eines therapeutischen Vektors aus einer gemischten Nukleotid-Population elektrophoretisch in die Matrix eingebracht werden, so daß die beladene Matrix ohne weitere Behandlung für ein Einsetzen in das Gerät bereit ist. Alternativ wird der Bereich der Matrix, der das Makromolekül trägt, identifiziert, ein Abschnitt der Matrix, der das Makromolekül enthält, herausgeschnitten, wird dieser Bereich der Matrix geschmolzen, abgekühlt und dann in die geeignet Geometrie zum Aufbringen auf das Gerät zurückgeformt. Die Erfindung ermöglicht somit ein schnelles und effizientes Beladen von Nukleotiden in eine biokompatible Matrix, die geringe Kosten verursacht.

Die voranstehenden speziellen Ausführungsbeispiele dienen zur Veranschaulichung der Ausführung der Erfindung. Es soll daher verstanden werden, daß andere einem Fachmann bekannte oder hierin offenbarte Mittel angewendet werden können, ohne sich von der Erfindung oder dem Umfang der anhängenden Ansprüche zu entfernen. Z. B. ist die vorlie-

DE 100 32 000 A 1

gende Erfindung nicht auf implantierbare elektrophoretisch wirkende Medikamenten-Abgabegeräte mit isolierten Elektroden beschränkt. Die vorliegende Erfindung ist auch nicht auf implantierbare elektrophoretisch wirkende Medikamenten-Abgabegeräte per se beschränkt, sondern kann weitere Anwendung als ein Gerät zur Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffs, insbesondere eines Nukleinsäure-Moleküls, finden, welche auf irgendeine Weise elektrisch gesteuert ist. Die vorliegende Erfindung umfaßt zudem in Ihrem Umfang Verfahren zum Herstellen und Verwenden des elektrisch gesteuerten Medikamenten-Abgabegeräts, wie sie oben beschrieben sind.

Beispiele

Beispiel 1

Beladen einer DNS-enhaltenden Agarose mit niedrigem Schmelzpunkt in einen Katheter-Schlauch

Plasmid-DNS (pCMV-Sport- β gal, Life Technologies, Grand Island, New York) wurde bei 80 V für eine Stunde in 1% LMT Agarose (6 μ g DNS/Tasche, 4 Taschen insgesamt, Seaplaque GTG, FMC Bioproducts, Rockland, ME) elektrophoretisch eingebracht. Das Gel wurde dann für 15 Minuten bei Raumtemperatur in Ethidiumbromid (0,5 μ g/ml, Sigma, St. Louis, MO) gebadet. DNS-Banden, welche der super-helicalen Form der Plasmid-DNS entsprechen, und nicht-DNS-haltiges Gel (Gegenprobe) wurden aus dem Gel herausgetrennt (Fig. 1A), bei 65°C für 20 Minuten geschmolzen und über Einspritzen in MDX-Silikon und 55D-Katheterschlauch eingebracht. DNS-haltiges Gel in den Kathetern wurde mit einer UV-Durchsicht-Beleuchtungseinrichtung sichtbar gemacht und fotografiert.

Die Analyse des Katheter-Schlauchs mit der UV-Durchsicht-Beleuchtungseinrichtung ergab die Anwesenheit von mit DNS beladener LMT-Agarose innerhalb des Hohlraumes sowohl des MDX-Silikons als auch des 55D-Katheter-Schlauchs.

Beispiel 2

Elektroelution von DNS aus einer mit DNS beladenen Agarose mit niedriger Schmelztemperatur

Plasmid-DNS (pEGFP-Cl, Clontech, Palo Alto, Kalifornien) wurde bei 175 V für 2 Stunden in 1% LMT Agarose (1 μ g DNS/Tasche, 19 Taschen insgesamt/Experiment, Seaplaque GTG, FMC Bioproducts, Rockland, ME) elektrophoretisch eingebracht. Ein Experiment wurde bei einer einzigen Testspannung als entweder passive Elution oder Elektroelution eingestuft. Die DNS-Bande, die der super-helicalen Form der DNS entspricht, wurde aus dem Gel herausgetrennt und entweder für passive Elutions-Experimente oder für Elektroelution mit einem Bio-Rad Elektroeluter verwendet. Für Elektroelutionen wurden Stücke von mit DNS beladenem LMT-Agarose-Gel in Elektroelutions-Röhren plaziert und entsprechend dem Bio-Rad Elektroelutions-Protokoll elektro-eluiert. Die an die Gel-Stücke angelegte Spannung trieb die DNS aus dem Gel in eine einen Puffer enthaltende Kammer unterhalb des Gels. Der Puffer in der Kammer wurde dann eingesammelt und die Menge der DNS wurde unter Verwendung der KODAK DC120 Bild-Analyse-Software bestimmt (M = λ HindIII Marker, con = 500 ng Plasmid-DNS). Elektroelutionen wurden bei 5, 10, 25 und 50 Volt durchgeführt, und der Prozentsatz der wiedergewonnenen DNS wurde zu Zeitpunkten im Bereich von 15 Minuten bis 4 Stunden bestimmt. Bei Experimenten mit passiver Elution wurden Stücke von mit DNS beladenem LMT-Agarose-Gel in Teströhrchen angeordnet und in 200 μ l von Tris-EDTA (TE) Puffer bei 37°C eluiert. Herausgelöste DNS wurde zu verschiedenen Zeitpunkten von bis zu einer Woche gemessen, indem das gesamte Volumen des TE-Puffers in dem Röhrchen eingesammelt und durch ein gleichgroßes Volumen eines frischen TE-Puffers ersetzt wurde. Eine Mengenbestimmung der DNS wurde wie oben durchgeführt.

Die Analyse der passiven Elutionsdaten zeigte einen geringen Anteil von passiver DNS-Elution über eine Woche (Fig. 11A). Im Gegensatz dazu setzte das Anlegen eines elektrischen Feldes an die mit DNS beladene LMT-Agarose effizient DNS aus dem Gel über 4 Stunden frei, und die Menge dieser Freisetzung war spannungsabhängig (Fig. 11B).

Beispiel 3

Elution von DNS aus einer mit DNS beladenen Agarose mit niedriger Schmelztemperatur durch eine angelegte Spannung und Analyse der Bioaktivität

A. Präparation von mit DNS beladener Niedrig-Schmelztemperatur-(LMT)Agarose und DNS Elektroelution

Seaplaque GTG Agarose (FMC Bioproducts, Rockland, ME) wurde in 1X Tris-Acetat-EDTA (TAE) Puffer bis zu einer abschließenden Konzentration von 2,75% gelöst und wurde bis zu seiner Verwendung bei 60°C aufbewahrt. Plasmid DNS (100 μ g von EGFP-Cl, Clontech, Palo Alto, Kalifornien) und Ethidiumbromid (200 μ g, Sigma, St. Louis, MO) wurden zu der Agarose (letzte LMT Agarose Konzentration, 2,37%) gegeben, und die Mischung wurde auf die äußere Oberfläche der inneren Platinspule (Silikon-isolierte Seite) einer Defibrillator-Aufsatz-Elektrode (Model 6721L-50 cm, Medtronic, Minneapolis, MN) pipettiert; die Elektrode war somit nicht vollständig isoliert, war aber auf der Seite isoliert, auf der die Plasmid-haltige Agarose aufgetragen wurde. Plasmid-EGFP-Cl enthält die Kodier-Sequenz für das wirksam an einen Promoter angebundene grüne fluoreszierende Protein (GFP). Die beschichtete Elektrode wurde für 5 Minuten auf 4°C gehalten, um die Verfestigung der Agarose zu verbessern, und wurde dann mit einem Nylon-Maschengewebe (99,5% offene Fläche) bedeckt, um die Agarose an Ort und Stelle zu halten.

Die mit Agarose beschichtete Elektrode wurde (mit der Agarose-Seite nach unten) über eine andere, in einen DNS-Elutions-Puffer (40 mM Tris, 20 mM Essigsäure, 1 mM EDTA, pH 8,0) getauchte Defibrillator-Aufsatz-Elektrode (nicht beschichtet), angeordnet, so daß die Agarose auch in den umgebenden Puffer eingetaucht wurde. Der Abstand zwischen

den Elektroden betrug etwa 1 cm. Die Elektroden war dann mit einer Energieversorgung (Bio-Rad, Hercules, Kalifornien) angeschlossen, und die Spannung wurde auf 500 V gesetzt. Um der Energieversorgung eine Last zur Verfügung zu stellen (um die Energieversorgung vor einem Abschalten zu bewahren), wurden zwei Widerstände parallel zu den Elektrodenröhren geschaltet, um eine kleine Last zum Ziehen von 50 μ -Ampere zu geben. Elektroelution der DNS wurde für 4 Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt. Um die passive Diffusion aus der Agarose zu bestimmen, wurde ein Vergleichsversuch wie oben ausgeführt, jedoch ohne irgendeine angelegte Spannung.

Nach dem Abschluß der Elektroelution wurde der umgebende Puffer (ungefähr 50 ml) eingesammelt, und die DNS wurde in einem abschließenden Volumen von 150 μ l von DNS-Elutions-Puffer unter Verwendung von Micron-100 Mikrokonzentratoren (Millipore, Bedford, MA) konzentriert. Die eluierte DNS wurde quantitativ bestimmt unter Verwendung des Picogreen-Fluoreszenz Verfahrens, so wie es in dem Hersteller-Protokoll (Molecular Probes, Eugene, OR) beschrieben ist, und eine Menge der eluierten DNS (100 ng) wurde durch Gel-Elektrophorese auf 1% Seakam LE (FMC Bioproducts, Rockland, ME) Agarose Gel analysiert.

B. Transfektion von NIH-3T3 Zellen

Eluierte DNS (250 ng) wurde mit 2 μ l Fugen 6 (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, IN) und 100 μ l von Dulbecco's modifiziertem Eagle's Medium (DMEM, Sigma, St. Louis, MO) vermischt. Die Mischung wurde dann tropfenweise auf NIH-3T3 Zellen, die in einem einzigen Trog einer Kulturplatte mit 24 Trögen gewachsen worden waren, pipettiert und dann für 48 Stunden in einem 37°C CO₂ Inkubator platziert. Nach der Inkubation wurde die Fluoreszenz des grün fluoreszierenden Proteins (GFP) durch Fluoreszenz-Mikroskopie analysiert. Kontroll-Transfektionen wurden wie oben beschrieben ausgeführt unter Verwendung derselben Menge von pEGFP-C1 Plasmid DNS (nicht eluiert).

C. Ergebnisse

Obwohl die von der Energiequelle an die Elektroden angelegte Spannung 500 V betrug, betrug die aktuell durch die Agarose verlaufende Spannung aufgrund der Silikon-Isolierung, die die Platin-Spule von der DNS/Agarose trennte, nur einen kleinen Bruchteil der angelegten Spannung (Daten nicht gezeigt). Die Isolierung verhinderte eine Hitze- und Blasenbildung an der Elektrode. Die Elektroelution ergab 600 ng der DNS, wie es durch die Picogreen-Fluoreszenz-Analyse angezeigt wurde. Auf einem 1% Agarose-Gel migrierte die eluierte DNS zu etwa 4,7 kb, verglichen mit den Molekulargewichts-Standards (Fig. 12: A, Lambda/Hind III Marker; B, elektro-eluierte DNS (100 ng); C, D, E - 63 ng, 125 ng bzw. 250 ng, Lambda DNS Standard). Dieses Migrationsmuster ist dasselbe, wie das vor kurzem mit nicht-eluierter pEGFP-C1 Plasmid DNS beobachtete (Daten nicht gezeigt).

NIH-3T3 Zellen, die entweder mit eluierter DNS oder nicht-eluierter DNS transfiziert worden sind, zeigen Zellen, die GFP exprimieren. Die Höhen der GFP-Expression waren bei den mit eluierter bzw. nicht-eluierter DNS transfizierten Zellen ähnlich. Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß das Elektroelutions-Verfahren die Struktur oder die Funktionalität der DNS nicht verändert und daß die mit der eluierten DNS transfizierten Zellen in der Lage sind, spezielle in der DNS kodierte Gene zu exprimieren.

Patentansprüche

1. System zur elektrophoretischen Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes an ein Körper-Innengewebe mit einer implantierbaren Medikamenten-Abgabestruktur, die eine erste Elektrode, eine zumindest einen Abschnitt der ersten Elektrode überlagernde isolierende Schicht und eine das Gewebe berührende, zumindest einen Abschnitt der isolierenden Schicht überlagernde biokompatible Matrix aufweist, und
2. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und die zweite Elektrode unabhängig voneinander positionierbar sind.
3. System nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Elektrode eine externe Elektrode ist.
4. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Elektrode eine implantierbare Elektrode ist.
5. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und die zweite Elektrode auf einem gemeinsam genutzten Element angeordnet sind.
6. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die isolierende Schicht aus Silikon, Polyurethan oder Polyimid gefertigt ist.
7. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die isolierende Schicht die biokompatible Matrix enthält.
8. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Material enthält:
Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid, Polyethylenoxid, Poly(2-Hydroxy)Ethylmethacrylat, Agarose, Zellulose, Kollagen, Gummi, Stärke, Silikon, Polyurethan und natürlicher Kautschuk.
9. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine selektiv permeable Membran aufweist, die die biokompatible Matrix überlagert.
10. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix zumindest einen therapeutischen Wirkstoff enthält.
11. System nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der therapeutische Wirkstoff ein Biomolekül enthält.
12. System nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül ein Protein oder ein Peptid ist.
13. System nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül eine DNS oder eine RNS ist.
14. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die implantierbare Abgabestruktur aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: eine Leitung, ein Katheter oder ein Spreizer (stent).
15. System nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die implantierbare Abgabestruktur eine Epicardial-

oder eine Endocardial-Leitung aufweist, wobei das System zusätzlich eine dritte, mit der zweiten Elektrode zur Herzstimulation gepaarte Elektrode aufweist.

16. System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Energieversorgungsquelle zum Erzeugen einer elektrischen Spannung zwischen der ersten und der zweiten Elektrode aufweist.

17. System nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Energieversorgungsquelle eine implantierbare Energieversorgungsquelle ist. 5

18. System nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die implantierbare Energieversorgungsquelle ein Schrittmacher oder ein Defibrillator ist.

19. System nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Energieversorgungsquelle eine Ummantelung aufweist, die die zweite Elektrode bildet. 10

20. Implantierbare medizinische elektrische Leitung mit:

einem langgestreckten isolierenden Leitungskörper mit einem nahen Ende und einem fernen Ende,

einem langgestreckten elektrischen Leiter mit einem nahen Ende und einem fernen Ende, welcher innerhalb des isolierenden Leitungskörpers angeordnet ist,

einer an das ferne Ende des elektrischen Leiters angeschlossenen Elektrode, 15

einer zumindest einen Abschnitt der Elektrode überlagernden isolierenden Schicht und

einer mit Gewebe in Berührung stehenden, biokompatiblen Matrix, die zumindest einen Abschnitt der isolierenden Schicht überdeckt.

21. Implantierbare medizinische, elektrische Leitung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die isolierende Schicht aus Silikon, Polyurethan oder Polyimid gefertigt ist. 20

22. Implantierbare medizinische, elektrische Leitung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die isolierende Schicht die biokompatible Matrix enthält.

23. Implantierbare medizinische, elektrische Leitung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Material enthält: Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid, Polyethylenoxid, Poly(2-Hydroxy)Ethylmethacrylat, Agarose, Zellulose, Kollagen, Gummi, Stärke, Silikon, Polyurethan und natürlicher Kautschuk. 25

24. Implantierbare medizinische, elektrische Leitung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine selektiv permeable Membran aufweist, die die biokompatible Matrix überlagert.

25. Implantierbare medizinische, elektrische Leitung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix zumindest einen therapeutischen Wirkstoff enthält. 30

26. Implantierbare medizinische, elektrische Leitung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß der therapeutische Wirkstoff ein Biomolekül enthält.

27. Implantierbare medizinische, elektrische Leitung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül ein Protein oder ein Peptid ist.

28. Implantierbare medizinische, elektrische Leitung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül eine DNS oder eine RNS ist. 35

29. Epicardiale elektrische Leitung mit:

einem langgestreckten isolierenden Leitungskörper mit einem nahen und einem fernen Ende,

einem ersten und einem zweiten langgestreckten elektrischen Leiter, welche jeweils ein nahes und ein fernes Ende aufweisen und welche innerhalb des Leitungskörpers angeordnet sind, 40

einer Aufsatz-Elektrode (patch electrode) mit zumindest einer ersten Elektrode und zumindest einer zweiten Elektrode, wobei die erste Elektrode an das ferne Ende des ersten elektrischen Leiters angeschlossen ist und die zweite Elektrode an das ferne Ende des zweiten elektrischen Leiters angeschlossen ist,

einer isolierenden Schicht, die zumindest einen Bereich der ersten Elektrode überlagert, und

einer mit Gewebe in Berührung stehenden, biokompatiblen Matrix, die zumindest einen Abschnitt der isolierenden Schicht überdeckt. 45

30. Epicardiale elektrische Leitung nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die isolierende Schicht aus Silikon, Polyurethan oder Polyimid gefertigt ist.

31. Epicardiale elektrische Leitung nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die isolierende Schicht die biokompatible Matrix enthält. 50

32. Epicardiale elektrische Leitung nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Material enthält: Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid, Polyethylenoxid, Poly(2-Hydroxy)Ethylmethacrylat, Agarose, Zellulose, Kollagen, Gummi, Stärke, Silikon, Polyurethan und natürlicher Kautschuk.

33. Epicardiale elektrische Leitung nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine selektiv permeable Membran aufweist, die die biokompatible Matrix überlagert. 55

34. Epicardiale elektrische Leitung nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix zumindest einen therapeutischen Wirkstoff enthält.

35. Epicardiale elektrische Leitung nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß der therapeutische Wirkstoff ein Biomolekül enthält. 60

36. Epicardiale elektrische Leitung nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül ein Protein oder ein Peptid ist.

37. Epicardiale elektrische Leitung nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül eine DNS oder eine RNS ist.

38. Endocardiale elektrische Leitung mit: 65

einem langgestreckten isolierenden Leitungskörper mit einem nahen und einem fernen Ende,

einem ersten und einem zweiten langgestreckten elektrischen Leiter, welche jeweils ein nahes und ein fernes Ende aufweisen und welche innerhalb des Leitungskörpers angeordnet sind,

einer an das ferne Ende des ersten elektrischen Leiters angeschlossenen Spitzen-Elektrode, einer an das ferne Ende des zweiten elektrischen Leiters angeschlossenen Ring-Elektrode, einer isolierenden Schicht, die zumindest einen Bereich der ersten Elektrode überlagert, und einer mit Gewebe in Berührung stehenden, biokompatiblen Matrix, die zumindest einen Abschnitt der isolierenden Schicht überdeckt.

39. Endocardiale elektrische Leitung nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß die isolierende Schicht aus Silikon, Polyurethan oder Polyimid gefertigt ist.

40. Endocardiale elektrische Leitung nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß die isolierende Schicht die biokompatible Matrix enthält.

41. Endocardiale elektrische Leitung nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Material enthält: Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid, Polyethylenoxid, Poly(2-Hydroxy)Ethylmethacrylat, Agarose, Zellulose, Kollagen, Gummi, Stärke, Silikon, Polyurethan und natürlicher Kautschuk.

42. Endocardiale elektrische Leitung nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine selektiv permeable Membran aufweist, die die biokompatible Matrix überlagert.

43. Endocardiale elektrische Leitung nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix zumindest einen therapeutischen Wirkstoff enthält.

44. Endocardiale elektrische Leitung nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß der therapeutische Wirkstoff ein Biomolekül enthält.

45. Endocardiale elektrische Leitung nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül ein Protein oder ein Peptid ist.

46. Endocardiale elektrische Leitung nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül eine DNS oder eine RNS ist.

47. Endocardiale elektrische Leitung nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß die Spitzen-Elektrode Zackenelemente aufweist, wobei die isolierende Schicht zumindest eine Vielzahl der Zackenelemente überlagert, um eine Vielzahl isolierter Vertiefungen zu bilden, und wobei die biokompatible Matrix die isolierten Vertiefungen ausfüllt.

48. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur zur elektrophoretischen Abgabe eines therapeutischen Wirkstoffes an ein Körper-Innengewebe mit einer Elektrode, einer zumindest einen Abschnitt der Elektrode überlagernden isolierenden Schicht und einer mit Gewebe in Berührung stehenden, biokompatiblen Matrix, die zumindest einen Abschnitt der isolierenden Schicht überdeckt.

49. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, daß die isolierende Schicht aus Silikon, Polyurethan oder Polyimid gefertigt ist.

50. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, daß die isolierende Schicht die biokompatible Matrix enthält.

51. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Material enthält: Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid, Polyethylenoxid, Poly(2-Hydroxy)Ethylmethacrylat, Agarose, Zellulose, Kollagen, Gummi, Stärke, Silikon, Polyurethan und natürlicher Kautschuk.

52. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine selektiv permeable Membran aufweist, die die biokompatible Matrix überlagert.

53. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix zumindest einen therapeutischen Wirkstoff enthält.

54. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, daß der therapeutische Wirkstoff ein Biomolekül enthält.

55. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül ein Protein oder ein Peptid ist.

56. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül eine DNS oder eine RNS ist.

57. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 48, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: eine Leitung, ein Katheter oder ein Spreizer (stent).

58. System zur elektrophoretischen Abgabe eines therapeutischen Biomoleküls an ein Körper-Innengewebe mit: einer implantierbaren Medikamenten-Abgabestruktur mit einer ersten Elektrode und einer mit Gewebe in Berührung stehenden, biokompatiblen Matrix, die ein therapeutisches Biomolekül enthält und zumindest einen Abschnitt der ersten Elektrode überdeckt, und

zumindest einer zweiten Elektrode.

59. System nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und die zweite Elektrode unabhängig voneinander positionierbar sind.

60. System nach Anspruch 59, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Elektrode eine externe Elektrode ist.

61. System nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß die zweite Elektrode eine implantierbare Elektrode ist.

62. System nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß die erste und die zweite Elektrode auf einem gemeinsam genutzten Element angeordnet sind.

63. System nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Material enthält:

64. System nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß es eine selektiv permeable Membran aufweist, die die biokompatible Matrix überlagert.

65. System nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Biomolekül ein Protein oder ein Peptid ist.
66. System nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Biomolekül eine DNS oder eine RNS ist.
67. System nach Anspruch 58, dadurch gekennzeichnet, daß die implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: eine Leitung, ein Katheter oder ein Spreizer (stent).
68. Implantierbare medizinische elektrische Leitung mit:
einem langgestreckten isolierenden Leitungskörper mit einem nahen Ende und einem fernen Ende,
einem langgestreckten elektrischen Leiter mit einem nahen Ende und einem fernen Ende, welcher innerhalb des isolierenden Leitungskörpers angeordnet ist,
einer an das ferne Ende des elektrischen Leiters angeschlossenen Elektrode und
einer mit Gewebe in Berührung stehenden, ein therapeutisches Biomolekül enthaltenden, biokompatiblen Matrix, die zumindest einen Abschnitt der Elektrode überlagert.
69. Implantierbare medizinische elektrische Leitung nach Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Material enthält: Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid, Polyethylenoxid, Poly(2-Hydroxy)Ethylmethacrylat, Agarose, Zellulose, Kollagen, Gummi, Stärke, Silikon, Polyurethan und natürlicher Kautschuk.
70. Implantierbare medizinische elektrische Leitung nach Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine selektiv permeable Membran aufweist, die die biokompatible Matrix überlagert.
71. Implantierbare medizinische elektrische Leitung nach Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Biomolekül ein Protein oder ein Peptid ist.
72. Implantierbare medizinische elektrische Leitung nach Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Biomolekül eine DNS oder eine RNS ist.
73. Endocardiale elektrische Leitung mit:
einem langgestreckten isolierenden Leitungskörper mit einem nahen und einem fernen Ende,
einem ersten und einem zweiten langgestreckten elektrischen Leiter, welche jeweils ein nahes und ein fernes Ende aufweisen und welche innerhalb des Leitungskörpers angeordnet sind,
einer an das ferne Ende des ersten elektrischen Leiters angeschlossenen Spitzen-Elektrode,
einer an das ferne Ende des zweiten elektrischen Leiters angeschlossenen Ring-Elektrode und
einer mit Gewebe in Berührung stehenden, biokompatiblen Matrix, die zumindest einen Abschnitt der Spitzen-Elektrode überdeckt.
74. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur zur elektrophoretischen Abgabe eines therapeutischen Biomoleküls an ein Körper-Innengewebe mit einer Elektrode und einer mit Gewebe in Berührung stehenden, biokompatiblen Matrix, die zumindest einen Abschnitt der Elektrode überdeckt, wobei die biokompatible Matrix ein therapeutisches Biomolekül enthält.
75. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 74, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix ein aus der folgenden Gruppe ausgewähltes Material enthält: Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylamid, Polyethylenoxid, Poly(2-Hydroxy)Ethylmethacrylat, Agarose, Zellulose, Kollagen, Gummi, Stärke, Silikon, Polyurethan und natürlicher Kautschuk.
76. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 74, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine selektiv permeable Membran aufweist, die die biokompatible Matrix überlagert.
77. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 74, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Biomolekül ein Protein oder ein Peptid ist.
78. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 74, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Biomolekül eine DNS oder eine RNS ist.
79. Implantierbare Medikamenten-Abgabestruktur nach Anspruch 74, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: eine Leitung, ein Katheter oder ein Spreizer (stent).
80. Verfahren zum Herstellen einer medizinischen elektrischen Leitung mit folgenden Schritten:
Bereitstellen eines langgestreckten isolierenden Leitungskörpers mit einem nahen und einem fernen Ende,
Bereitstellen eines langgestreckten Leiters mit einem nahen und einem fernen Ende,
Anordnen des langgestreckten Leiters innerhalb des isolierenden Leitungskörpers,
Verbinden einer Elektrode mit dem fernen Ende des elektrischen Leiters,
Aufbringen einer isolierenden Schicht auf zumindest einen Abschnitt der Elektrode und
Aufbringen einer biokompatiblen Matrix auf zumindest einen Abschnitt der isolierenden Schicht.
81. Verfahren nach Anspruch 80, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix auf die isolierende Schicht aufgebracht wird, indem sie direkt auf die isolierende Schicht polymerisiert wird.
82. Verfahren nach Anspruch 80, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix auf die isolierende Schicht durch Aufpfropfen auf die Oberfläche der isolierenden Schicht aufgebracht wird.
83. Verfahren nach Anspruch 80, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix vorgeformt und unter Verwendung eines biokompatiblen Haftmittels auf die isolierende Schicht aufgebracht wird.
84. Verfahren nach Anspruch 80, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix durch die Verwendung einer selektiv permeablen Membran in ihrer Position gehalten wird.
85. Verfahren nach Anspruch 80, dadurch gekennzeichnet, daß es zudem den Schritt des Ladens eines therapeutischen Wirkstoffes in die biokompatible Matrix enthält.
86. Verfahren nach Anspruch 85, dadurch gekennzeichnet, daß der therapeutische Wirkstoff elektrophoretisch in die biokompatible Matrix geladen wird.
87. Verfahren nach Anspruch 85, dadurch gekennzeichnet, daß als therapeutischer Wirkstoff ein Biomolekül ge-

wählt wird.

88. Verfahren nach Anspruch 87, dadurch gekennzeichnet, daß als das Biomolekül ein Protein oder ein Peptid gewählt wird.

89. Verfahren nach Anspruch 87, dadurch gekennzeichnet, daß als das Biomolekül ein Nukleinsäure-Molekül gewählt wird.

90. Verfahren zum Herstellen einer implantierbaren Medikamenten-Abgabestruktur mit folgenden Schritten:
Bereitstellen einer Elektrode,

Aufbringen einer isolierenden Schicht auf zumindest einen Abschnitt der Elektrode und

Aufbringen einer biokompatiblen Matrix auf zumindest einen Abschnitt der isolierenden Schicht.

91. Verfahren nach Anspruch 90, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix auf die isolierende Schicht aufgebracht wird, indem sie direkt auf die isolierende Schicht polymerisiert wird.

92. Verfahren nach Anspruch 90, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix auf die isolierende Schicht durch Aufpfropfen auf die Oberfläche der isolierenden Schicht aufgebracht wird.

93. Verfahren nach Anspruch 90, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix vorgeformt und unter Verwendung eines biokompatiblen Haftmittels auf die isolierende Schicht aufgebracht wird.

94. Verfahren nach Anspruch 90, dadurch gekennzeichnet, daß die biokompatible Matrix durch die Verwendung einer selektiv permeablen Membran in ihrer Position gehalten wird.

95. Verfahren nach Anspruch 90, dadurch gekennzeichnet, daß es zudem den Schritt des Ladens eines therapeutischen Wirkstoffes in die biokompatible Matrix enthält.

96. Verfahren nach Anspruch 95, dadurch gekennzeichnet, daß der therapeutische Wirkstoff elektrophoretisch in die biokompatible Matrix geladen wird.

97. Verfahren nach Anspruch 95, dadurch gekennzeichnet, daß als therapeutischer Wirkstoff ein Biomolekül gewählt wird.

98. Verfahren nach Anspruch 97, dadurch gekennzeichnet, daß als das Biomolekül ein Protein oder ein Peptid gewählt wird.

99. Verfahren nach Anspruch 97, dadurch gekennzeichnet, daß als das Biomolekül eine DNS oder eine RNS gewählt wird.

100. Verfahren zum elektrophoretischen Abgeben eines therapeutischen Wirkstoffes an ein Körper-Innengewebe eines Patienten mit folgenden Schritten:

Implantieren einer Medikamenten-Abgabestruktur mit einer ersten Elektrode, einer zumindest einen Abschnitt der ersten Elektrode überlagernden, isolierenden Schicht und einer zumindest einen Abschnitt der isolierenden Schicht überlagernden, mit Gewebe in Berührung stehenden biokompatiblen Matrix in den Körper eines Patienten, wobei die biokompatible Matrix einen therapeutischen Wirkstoff enthält,

Positionieren einer zweiten Elektrode auf dem oder innerhalb des Körpers des Patienten und

Abgeben des therapeutischen Wirkstoffes an das Körper-Innengewebe durch Anlegen einer elektrischen Spannung zwischen der ersten und der zweiten Elektrode, um eine elektrophoretische Elution des therapeutischen Wirkstoffes aus der biokompatiblen Matrix zu bewirken.

101. Verfahren nach Anspruch 100, dadurch gekennzeichnet, daß als die zweite Elektrode eine externe Elektrode gewählt wird.

102. Verfahren nach Anspruch 100, dadurch gekennzeichnet, daß als die zweite Elektrode eine implantierbare Elektrode gewählt wird.

103. Verfahren nach Anspruch 100, dadurch gekennzeichnet, daß der therapeutische Wirkstoff ein Biomolekül enthält.

104. Verfahren nach Anspruch 103, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül ein Protein oder ein Peptid ist.

105. Verfahren nach Anspruch 103, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül eine DNS oder eine RNS ist.

106. Verfahren nach Anspruch 105, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül ein Vektor ist.

107. Verfahren nach Anspruch 106, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül ein Gen-Transfervektor ist.

108. Verfahren nach Anspruch 100, dadurch gekennzeichnet, daß die Medikamenten-Abgabestruktur aus der folgenden Gruppe ausgewählt wird:

eine Leitung, ein Katheter oder ein Spreizer (stent).

109. Verfahren nach Anspruch 100, dadurch gekennzeichnet, daß der therapeutische Wirkstoff an Herz-Gefäßgewebe (Kardiovaskular-Gewebe) abgegeben wird.

110. Verfahren nach Anspruch 109, dadurch gekennzeichnet, daß die implantierbare Abgabestruktur eine Epicardial-Leitung mit einer die erste Elektrode enthaltenden Aufsatzelektrode (patch electrode) enthält, wobei das Verfahren zusätzlich den Schritt eines Positionierens einer mit der zweiten Elektrode zum Bereitstellen einer elektrischen Stimulation an Epicardial-Gewebe paarweise zusammenzustellende dritten Elektrode enthält.

111. Verfahren nach Anspruch 110, dadurch gekennzeichnet, daß es weiterhin den Schritt des elektrischen Stimulierens des Epicardial-Gewebes zusammen mit der Abgabe des therapeutischen Wirkstoffes enthält.

112. Verfahren nach Anspruch 110, dadurch gekennzeichnet, daß es weiterhin den Schritt des elektrischen Stimulierens des Epicardial-Gewebes nicht zusammen mit der Abgabe des therapeutischen Wirkstoffes enthält.

113. Verfahren nach Anspruch 109, dadurch gekennzeichnet, daß die implantierbare Abgabestruktur eine Endocardial-Leitung mit einer die erste Elektrode enthaltenden Spitzenelektrode enthält, wobei das Verfahren weiterhin den Schritt des Positionierens einer mit der zweiten Elektrode zum Schrittmachen des Herzens paarweise zusammenzustellende dritten Elektrode enthält.

114. Verfahren zum elektrophoretischen Abgeben eines therapeutischen Biomoleküls an ein Körper-Innengewebe eines Patienten mit folgenden Schritten:

Implantieren einer Medikamenten-Abgabestruktur mit einer ersten Elektrode und einer zumindest einen Abschnitt der ersten Elektrode überlagernden, mit Gewebe in Berührung stehenden biokompatiblen Matrix in den Körper ei-

- nes Patienten, wobei die biokompatible Matrix ein therapeutisches Biomolekül enthält,
 Positionieren einer zweiten Elektrode auf dem oder innerhalb des Körpers des Patienten und
 Abgeben des therapeutischen Biomoleküls an das Körper-Innengewebe durch Anlegen einer elektrischen Spannung
 zwischen der ersten und der zweiten Elektrode, um eine elektrophoretische Elution des therapeutischen Biomole-
 küls aus der biokompatiblen Matrix zu bewirken. 5
115. Verfahren nach Anspruch 114, dadurch gekennzeichnet, daß als die zweite Elektrode eine externe Elektrode
 gewählt wird.
116. Verfahren nach Anspruch 114, dadurch gekennzeichnet, daß als die zweite Elektrode eine implantierbare
 Elektrode gewählt wird.
117. Verfahren nach Anspruch 114, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül ein Protein oder ein Peptid ist. 10
118. Verfahren nach Anspruch 114, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül eine DNS oder eine RNS ist.
119. Verfahren nach Anspruch 118, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül ein Vektor ist.
120. Verfahren nach Anspruch 119, dadurch gekennzeichnet, daß das Biomolekül ein Gen-Transfervektor ist.
121. Verfahren nach Anspruch 114, dadurch gekennzeichnet, daß die Medikamenten-Abgabestruktur aus der fol-
 genden Gruppe ausgewählt wird: eine Leitung, ein Katheter oder ein Spreizer (stent). 15
122. Verfahren nach Anspruch 114, dadurch gekennzeichnet, daß das therapeutische Biomolekül an Herz-Gefäß-
 gewebe (Kardiovaskular-Gewebe) abgegeben wird.
123. Verfahren zum elektrophoretischen Abgeben eines therapeutischen Wirkstoffes an Herzgewebe eines Patien-
 ten mit folgenden Schritten:
 Implantieren einer Medikamenten-Abgabestruktur mit einer Spitzenelektrode, einer Ring-Elektrode und einer 20
 mit Gewebe in Berührung stehende, zumindest einen Abschnitt der Spitzenelektrode überlagernde biokompatible
 Matrix enthaltenden endocardialen Schrittmacher-Leitung in den Körper eines Patienten, wobei die biokompatible
 Matrix einen therapeutischen Wirkstoff enthält, und
 Abgeben des therapeutischen Wirkstoffes an das Herzgewebe durch Anlegen einer elektrischen Spannung zwischen
 der ersten und der zweiten Elektrode, um eine elektrophoretische Elution des therapeutischen Wirkstoffes aus der 25
 biokompatiblen Matrix zu bewirken.
124. Verfahren nach Anspruch 123, dadurch gekennzeichnet, daß es weiterhin den Schritt des Schrittmachens des
 Herzens gemeinsam mit der Abgabe des therapeutischen Wirkstoffes enthält.
125. Verfahren zur Gen-Therapie bei einem Patienten mit folgenden Schritten:
 Implantieren einer Medikamenten-Abgabestruktur mit einer ersten Elektrode und einer mit Gewebe in Berührung 30
 stehenden biokompatiblen Matrix, die zumindest einen Abschnitt der ersten Elektrode überlagert, in den Körper eines
 Patienten, wobei die biokompatible Matrix einen Gen-Transfervektor enthält,
 Positionieren einer zweiten Elektrode auf dem oder innerhalb des Körpers des Patienten und
 Abgeben des Gen-Transfervektors an das Körper-Innengewebe durch Anlegen einer elektrischen Spannung zwi-
 schen der ersten und der zweiten Elektrode, um eine elektrophoretische Elution des Gen-Transfervektors aus der 35
 biokompatiblen Matrix zu bewirken.
126. Verfahren nach Anspruch 125, dadurch gekennzeichnet, daß als die zweite Elektrode eine externe Elektrode
 gewählt wird.
127. Verfahren nach Anspruch 125, dadurch gekennzeichnet, daß als die zweite Elektrode eine implantierbare
 Elektrode gewählt wird. 40
128. Verfahren nach Anspruch 125, dadurch gekennzeichnet, daß die Medikamenten-Abgabestruktur aus der fol-
 genden Gruppe ausgewählt wird: eine Leitung, ein Katheter oder ein Spreizer (stent). 45

Hierzu 10 Seite(n) Zeichnungen

Fig. 1

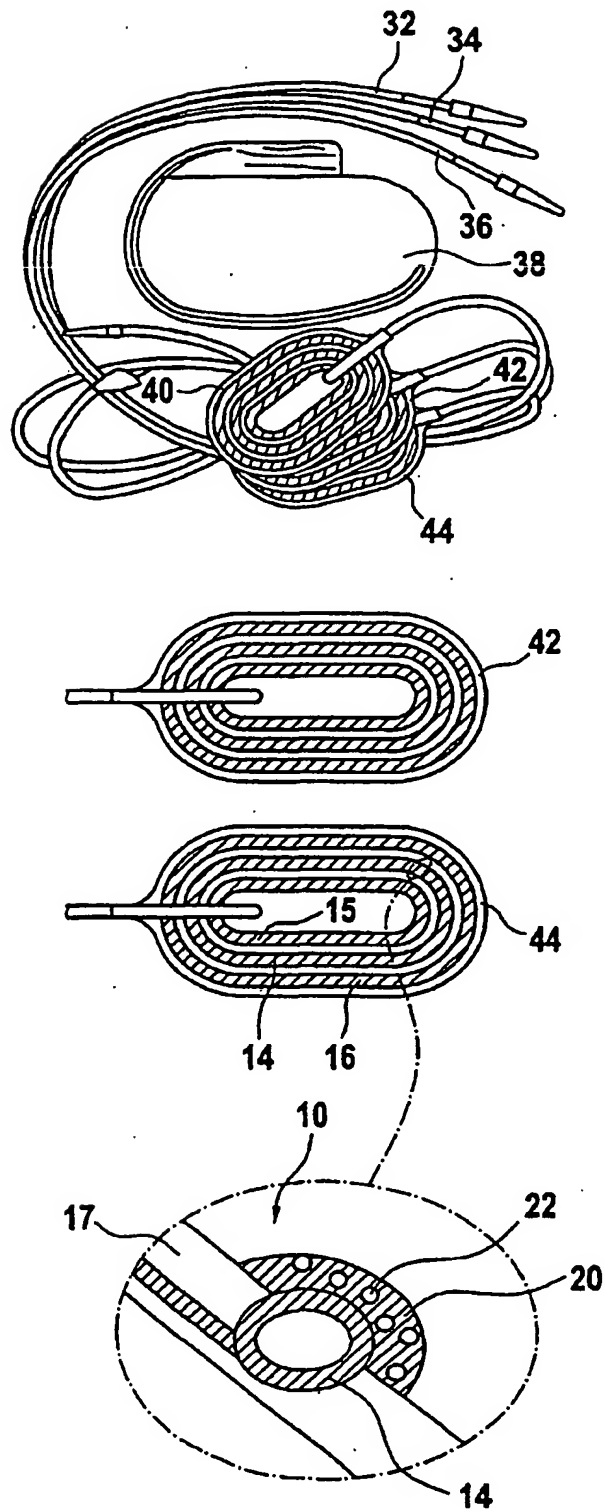


Fig. 2

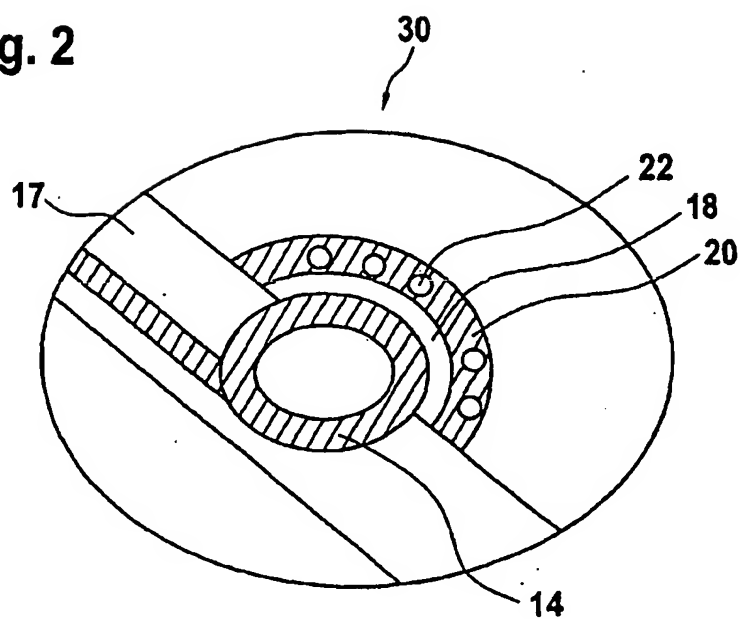


Fig. 3

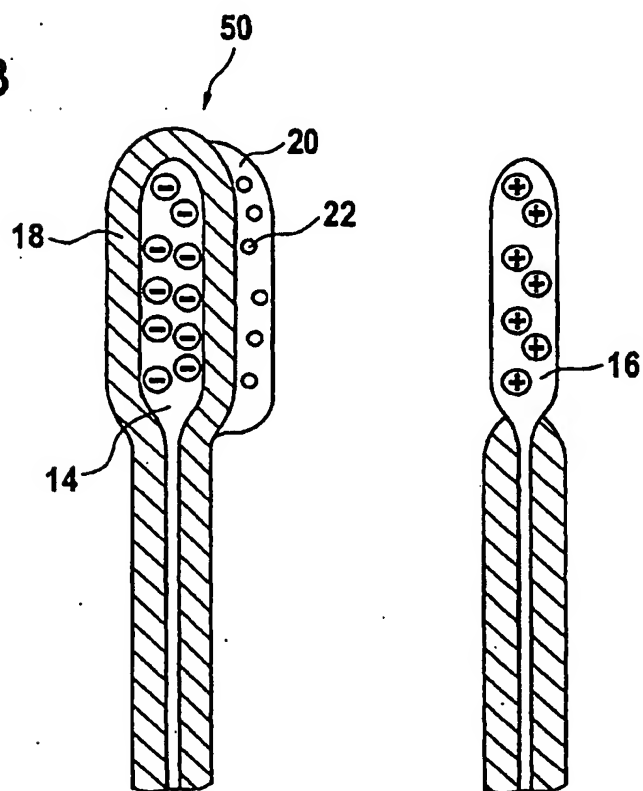


Fig. 4

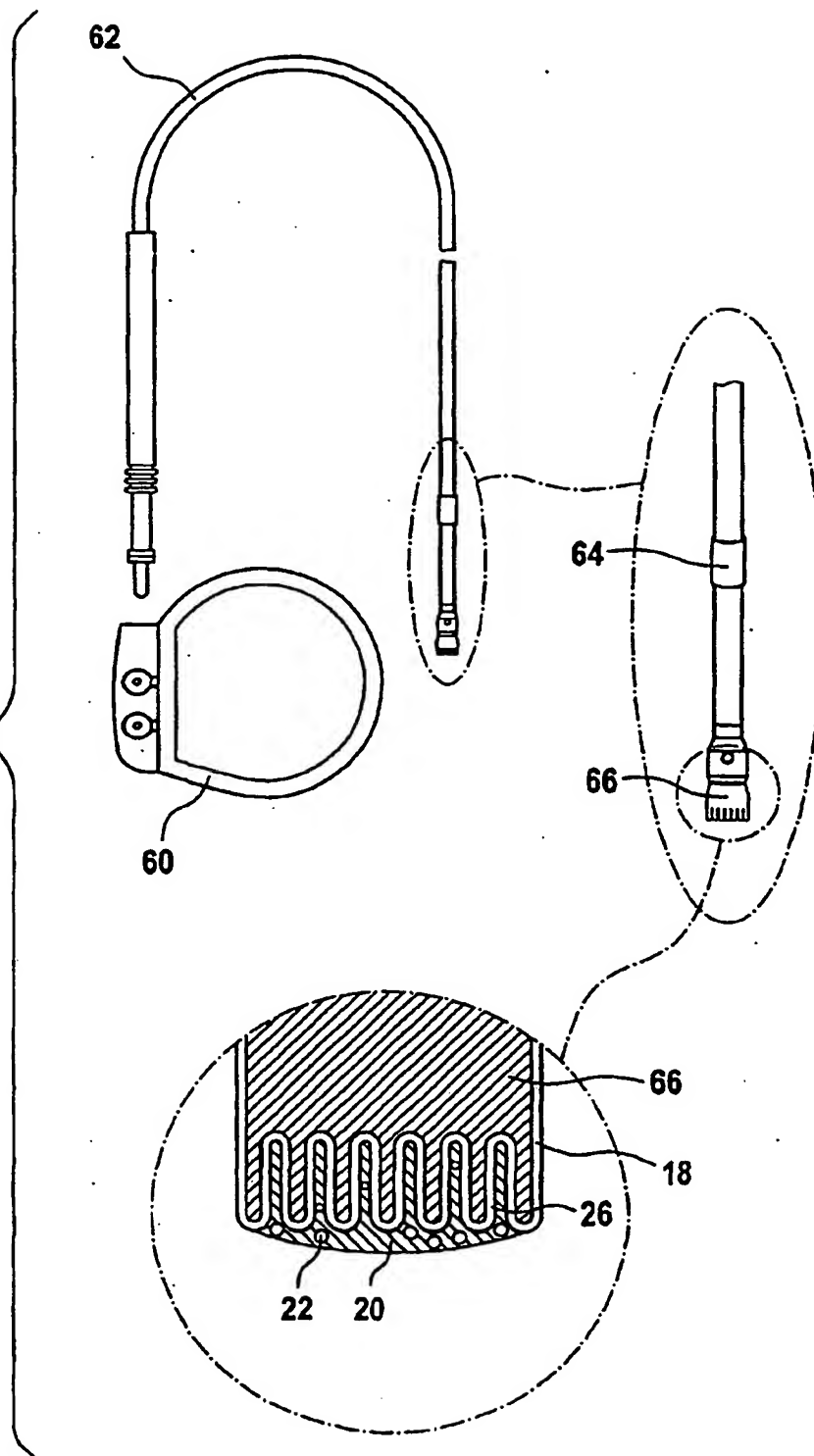


Fig. 5

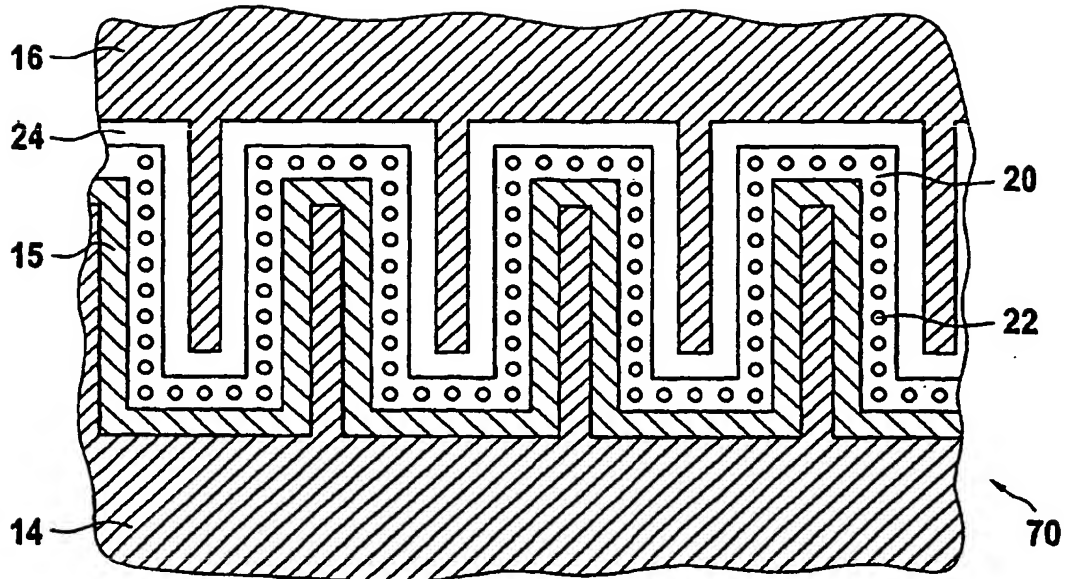


Fig. 6

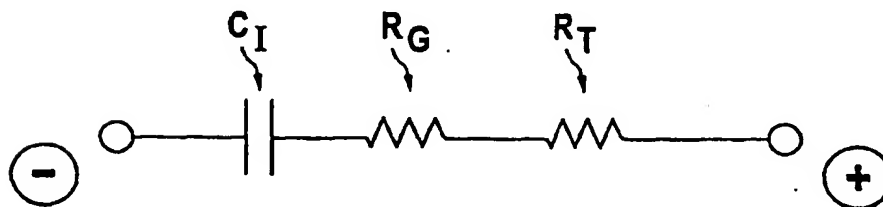


Fig. 7A

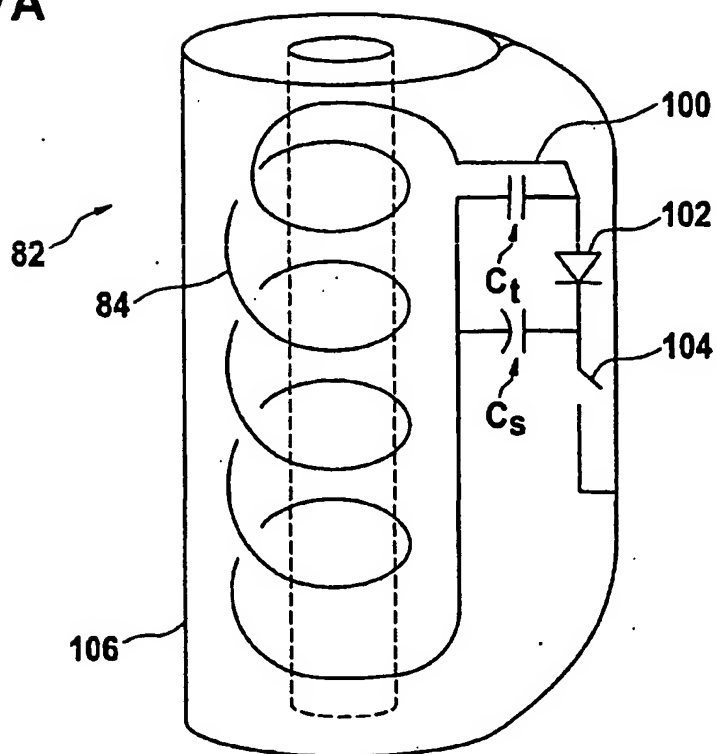


Fig. 7B

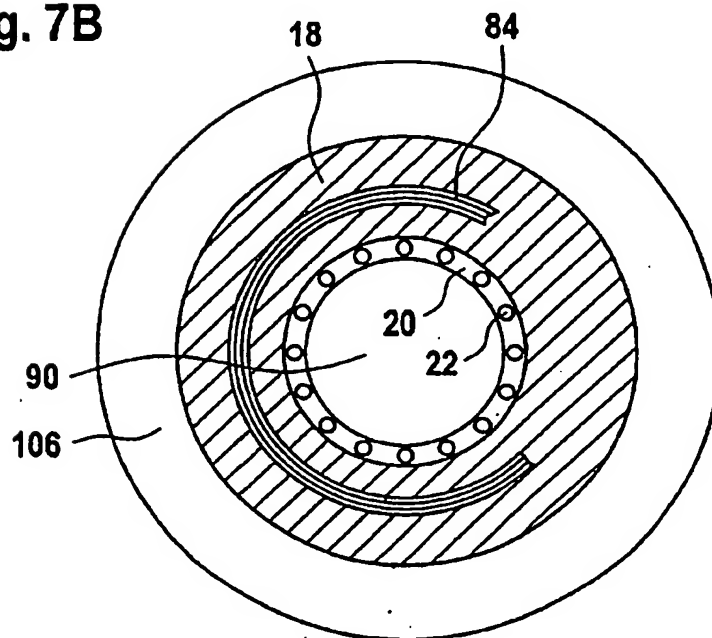


Fig. 8

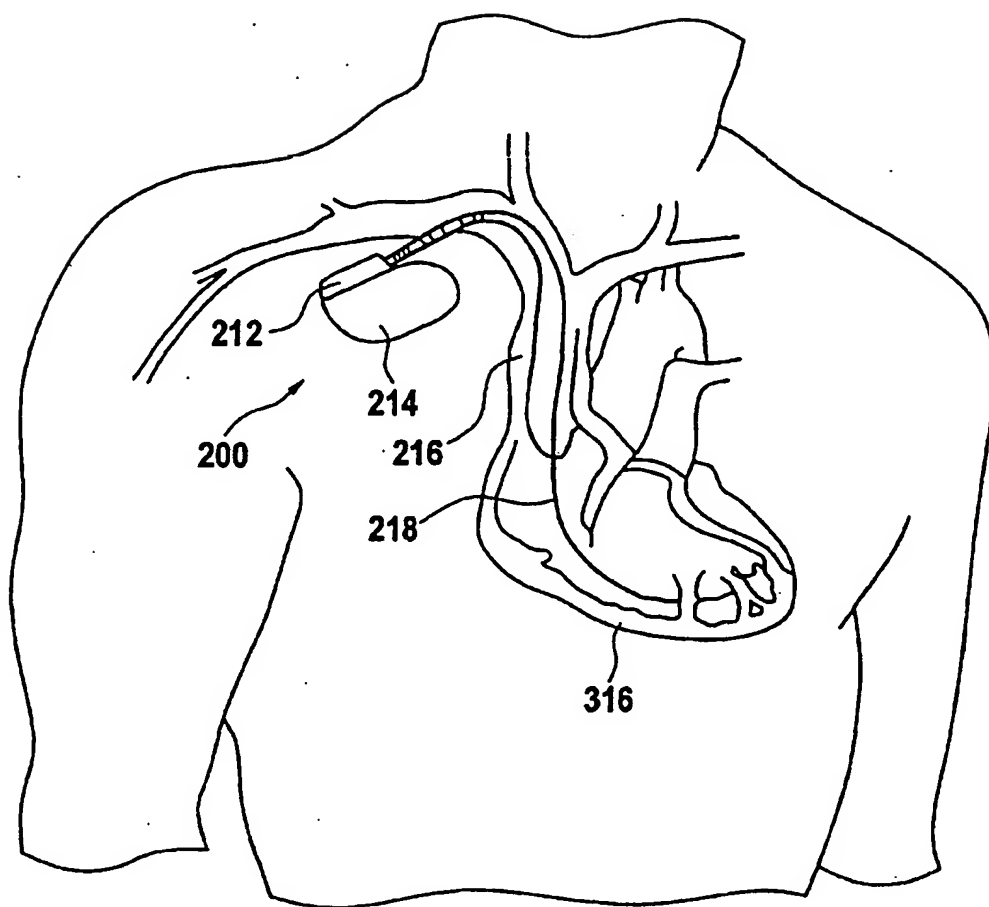


Fig. 9

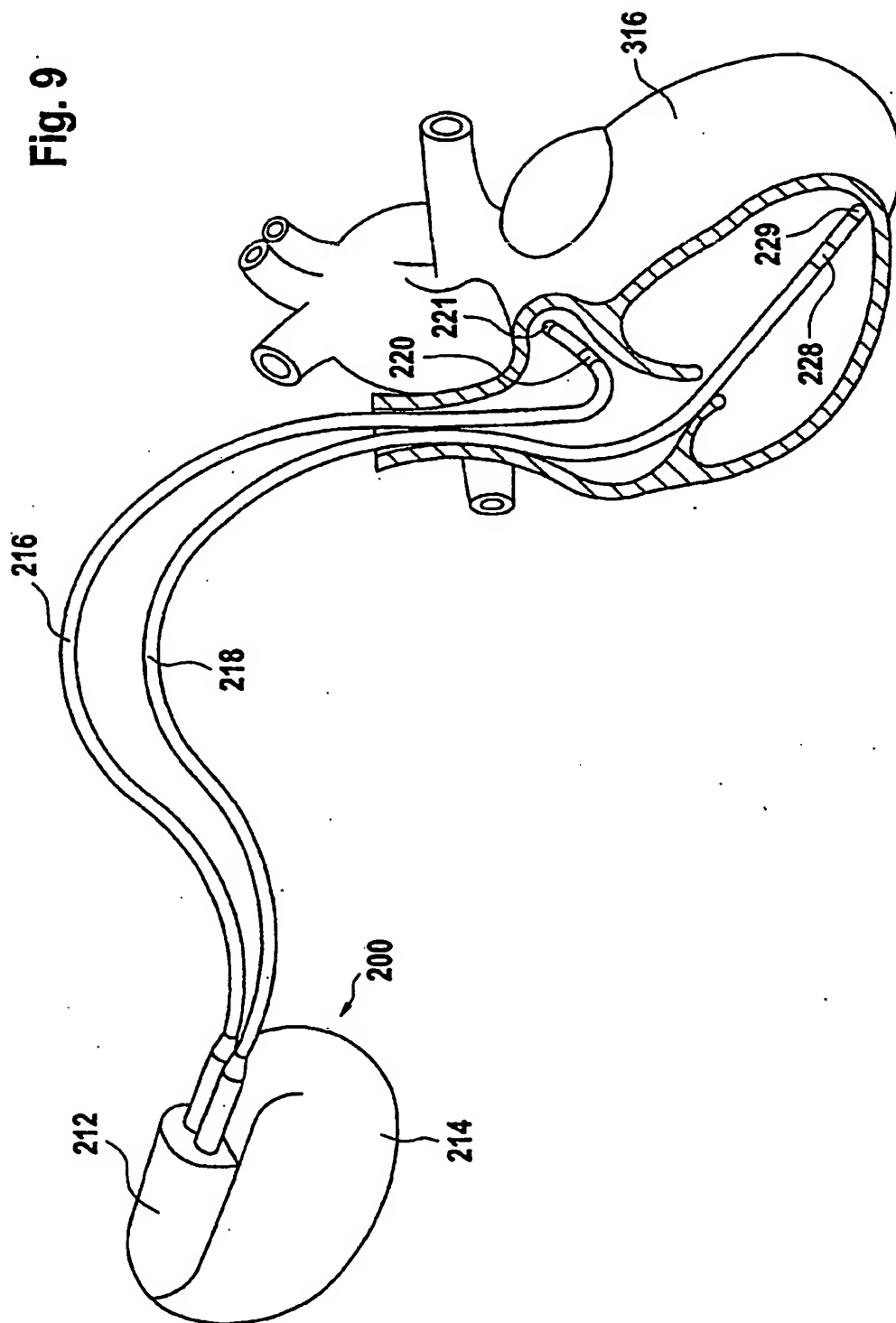


Fig. 10

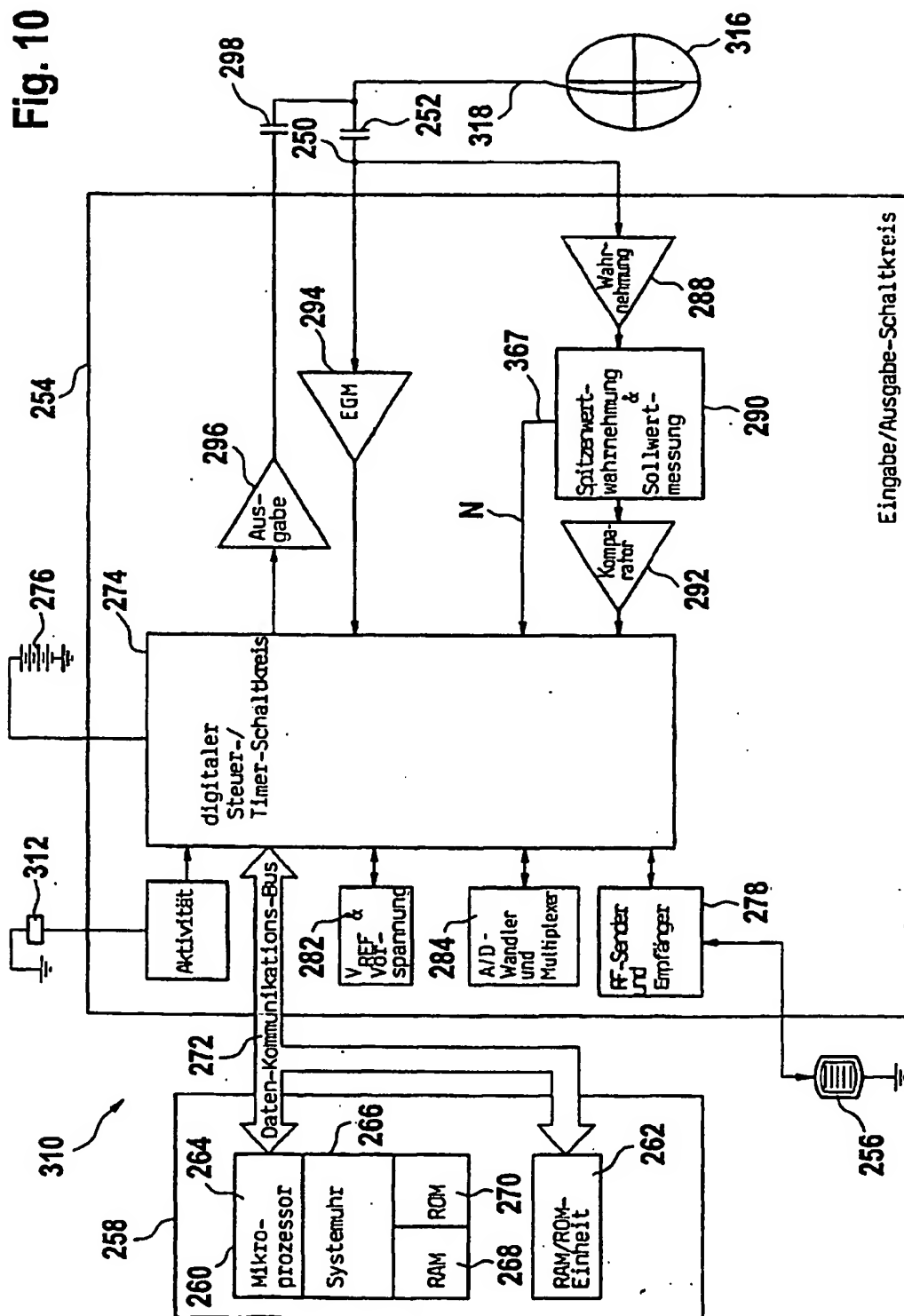


Fig. 11A

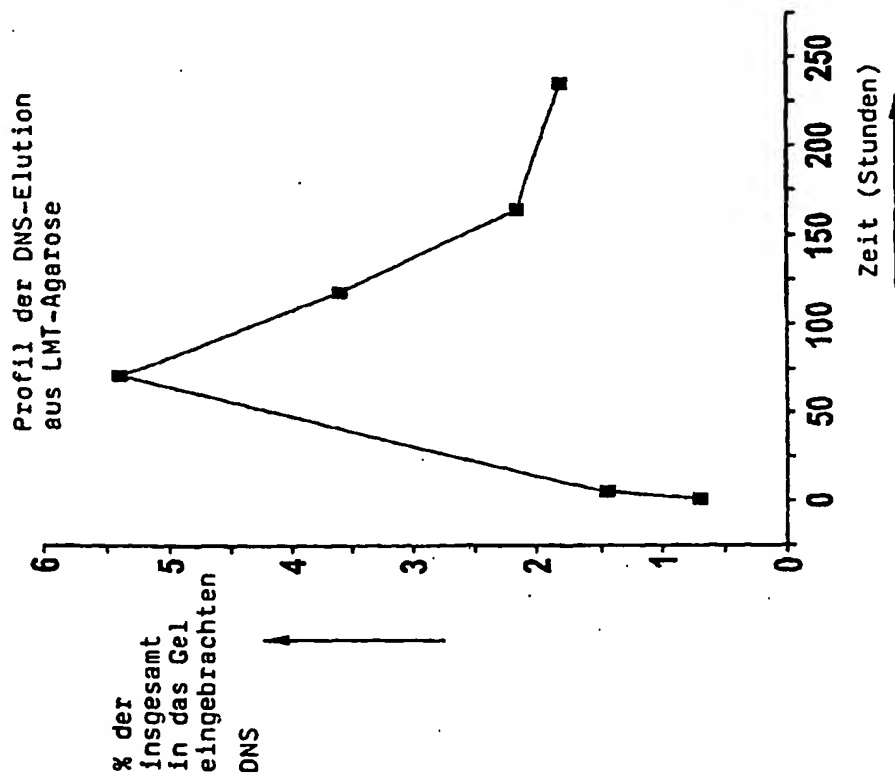


Fig. 11B

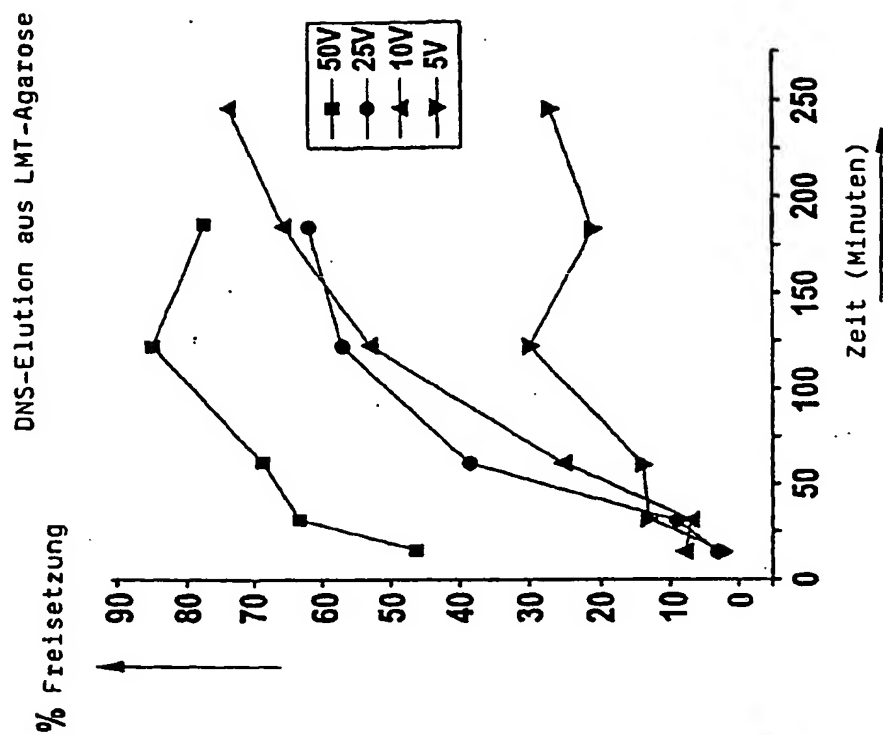
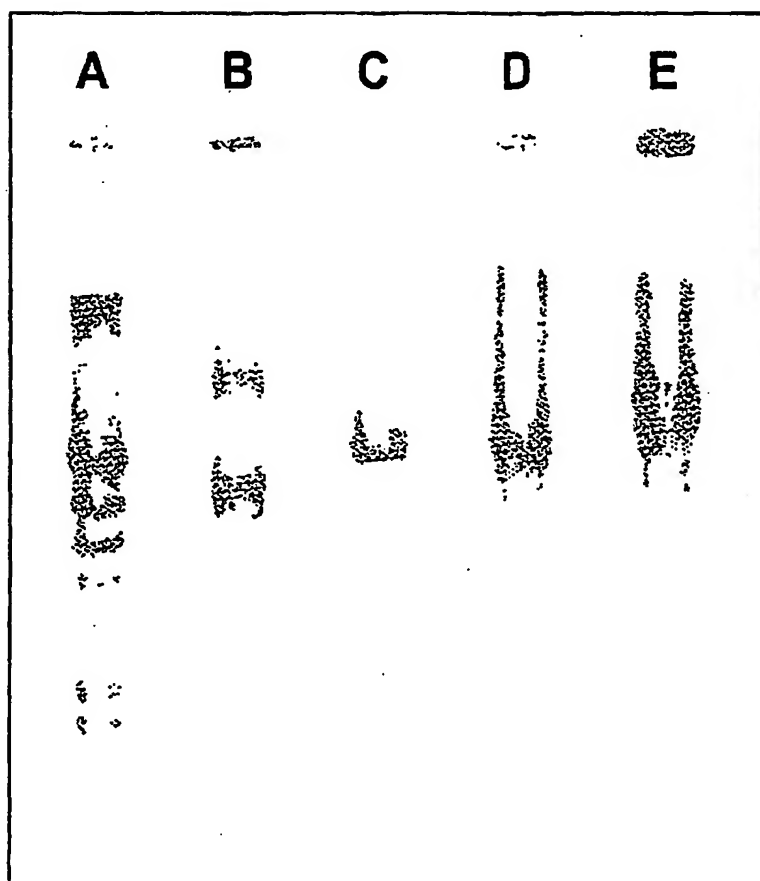


Fig. 12



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:



BLACK BORDERS

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**



☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.